

SULFONAMIDE DERIVATIVES

188

[71] Applicant: SANKYO COMPANY,
LIMITED

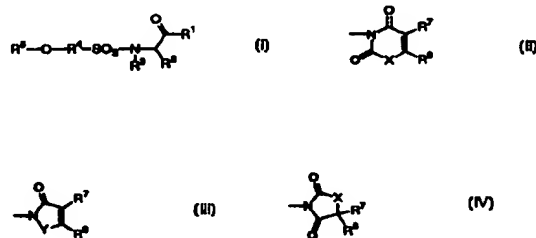
[72] Inventors: KIMURA, Tomio;
MIYAZAKI, Shoujiro; UEDA,
Keiji; TANZAWA, Kazuhiko; ...

[21] Application No.: JP9901751

[22] Filed: 19990402

[43] Published: 19991014

[30] Priority: JP 10/91819 19980403 ...



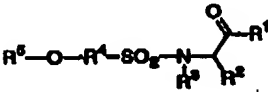
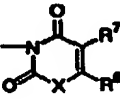
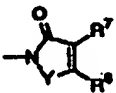
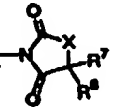
[Go to Fulltext](#)

[57] Abstract:

Compounds having a matrix metalloproteinase-13 inhibitory activity and an aggrecanase inhibitory activity. They are compounds represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts, esters, or other derivatives thereof wherein R^1 is H or NHOH ; R^2 is H, optionally substituted alkyl, cycloalkyl, or $-\text{AR}^6$ (wherein A is O, $-\text{S}(\text{O})_m-$, or alkylene optionally interrupted by $-\text{N}(\text{R}^9)-$; and R^6 is a group represented by formula (II), (III), or (IV) [wherein X is O, S, $-\text{N}(\text{R}^{10})-$, or $-\text{C}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})-$; Y is O, CO, $-\text{S}(\text{O})_n-$, $-\text{N}(\text{R}^{10})-$, or $-\text{C}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})-$; R^7 and R^8 each is H, alkyl, COOH, optionally substituted alkyl, etc.; R^9 , R^{10} , R^{11} , and R^{12} each is H, alkyl, etc.; and m and n each is 0 to 2]; R^3 is H, optionally substituted alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted alkenyl, or optionally substituted alkynyl; R^4 is optionally substituted (hetero)arylene; and R^5 is optionally substituted alkyl or optionally substituted (hetero)aryl.

[51] Int'l Class: C07C31129 C07D20946 C07D20948 C07D20960
C07D21724 C07D23156 C07D23374 C07D23954 C07D23996 C07D26120
C07D26524 C07D27506 C07D27908 C07D48704 C07D49504 A61K03118
A61K03140 A61K031415 A61K03142 A61K031425 A61K03147 A61K031505
A61K03154



<p>(51) 国際特許分類6 C07C 311/29, C07D 209/46, 209/48, 209/60, 217/24, 231/56, 233/74, 239/54, 239/96, 261/20, 265/24, 275/06, 279/08, 487/04, 495/04, A61K 31/18, 31/40, 31/41S, 31/42, 31/42S, 31/47, 31/50S, 31/54</p>	A1	<p>(11) 国際公開番号 WO99/51572</p> <p>(43) 国際公開日 1999年10月14日(14.10.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/01751</p> <p>(22) 国際出願日 1999年4月2日(02.04.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/91819 1998年4月3日(03.04.98) JP 特願平11/53164 1999年3月1日(01.03.99) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 三共株式会社(SANKYO COMPANY, LIMITED)[JP/JP] 〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) 木村富美夫(KIMURA, Tomio)[JP/JP] 宮崎正二郎(MIYAZAKI, Shoujiro)[JP/JP] 上田慶司(UEDA, Keiji)[JP/JP] 丹沢和比古(TANZAWA, Kazuhiko)[JP/JP] 牛山 茂(USHIYAMA, Shigeru)[JP/JP] 高崎 渉(TAKASAKI, Wataru)[JP/JP] 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 大野彰夫, 外(OHNO, Akio et al.) 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, IN, KR, MX, NO, NZ, PL, PT, RU, TR, US, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: SULFONAMIDE DERIVATIVES</p> <p>(54) 発明の名称 スルホンアミド誘導体</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-end;"> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(II)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(III)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(IV)</p> </div> </div> <p>(57) Abstract Compounds having a matrix metalloproteinase-13 inhibitory activity and an aggrecanase inhibitory activity. They are compounds represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts, esters, or other derivatives thereof wherein R¹ is H or NHOH; R² is H, optionally substituted alkyl, cycloalkyl, or -AR⁶ (wherein A is O, -S(O)_m, or alkylene optionally interrupted by -N(R¹⁰); and R⁶ is a group represented by formula (II), (III), or (IV) [wherein X is O, S, -N(R¹⁰), or -C(R¹¹)(R¹²); Y is O, CO, -S(O)_m, -N(R¹⁰), or -C(R¹¹)(R¹²); R⁷ and R⁸ each is H, alkyl, COOH, optionally substituted alkyl, etc.; R⁹, R¹⁰, R¹¹, and R¹² each is H, alkyl, etc.; and m and n each is 0 to 2]); R³ is H, optionally substituted alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted alkenyl, or optionally substituted alkynyl; R⁴ is optionally substituted (hetero)arylene; and R⁵ is optionally substituted alkyl or optionally substituted (hetero)aryl.</p>		

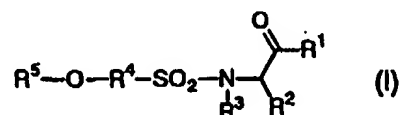
(57)要約

【課題】

マトリックスメタロプロテイナーゼ-13阻害作用及びアグリカナーゼ阻害作用を有する化合物を提供する。

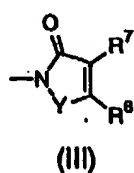
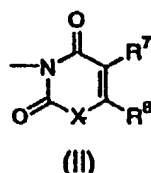
【解決手段】

下記一般式 (I) を有する化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体：

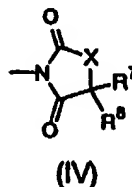


(R^1 : H、NHOH; R^2 : H、置換可アルキル、シクロアルキル、基- AR^6)

[A : O、-S(O) m -又は-N(R^9)-で中断可アルキレン; R^6 : 基 (I)、(III)、(IV)]



又は



X : O、S、-N(R^{10})-、-C(R^{11})(R^{12})-; Y : O、CO、-S(O) n -、-N(R^{10})-、-C(R^{11})(R^{12})-; R^7 、 R^8 : H、アルキル、COOH、置換可アルキル等; R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} : H、アルキル等; m 、 n : 0~2]

R^3 : H、置換可アルキル、置換可シクロアルキル、置換可アルケニル、置換可アルキニル; R^4 : 置換可(ヘテロ)アリーレン; R^6 : 置換可アルキル、置換可(ヘテロ)アリール。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SI スロヴェニア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソト	SK スロヴァキア
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SL シェラ・レオネ
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BE ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	SZ スワジランド
BF ブルキナ・ファソ	GH ガーナ	MA モロッコ	TD チャード
BG ブルガリア	GM ガンビア	MC モナコ	TG トーゴ
BJ ベナン	GN ギニア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BR ブラジル	GW ギニア・ビサウ	MG マダガスカル	TZ タンザニア
BY ベラルーシ	GR ギリシャ	MK マケドニア	TM トルクメニスタン
CA カナダ	HR クロアチア	共和国	TR トルコ
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	ML マリ	TT トリニダード・トバゴ
CG コンゴ	ID インドネシア	MN モンゴル	UA ウクライナ
CH スイス	IE アイルランド	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CI コートジボアール	IL イスラエル	MW マラウイ	US 米国
CM カメルーン	IN インド	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジェール	VN ヴィエトナム
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	YU ユーゴスラビア
CU キューバ	JP 日本	NO ノルウェー	ZA 南アフリカ共和国
CY キプロス	KE ケニア	NZ ニュージーランド	ZW ジンバブエ
CZ チェコ	KG キルギスタン	PL ポーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DK デンマーク	KR 韓国	RO ルーマニア	

明 細 書

スルホンアミド誘導体

〔技術分野〕

本発明は、優れたマトリックスメタロプロテイナーゼ－１３阻害作用及びアグリカナーゼ阻害作用を有する新規なスルホンアミド誘導体、及びそれらを含む医薬組成物に関する。

〔背景技術〕

従来、変形性関節症及び慢性関節リウマチの治療には、非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）が用いられている。しかしながら、このような治療方法は、対症療法であり、これらの疾患の進展を抑制する原因療法に用いられるような薬剤は未だ存在しない。

また、抗癌剤の分野においては、現在臨床で用いられている薬剤は一般的に副作用が強いことが知られており、より副作用が弱く、癌の治療だけでなく、予防及び再発防止にも有効な薬剤が望まれている。

ところで、マトリックスメタロプロテイナーゼ（matrix metalloproteinase; 以下、「MMP」という。）は、結合組織を構成する蛋白成分を分解する酵素として知られている。このMMPのいくつかのサブタイプの一つであるMMP－１３（コラゲナーゼ－３）は、関節の軟骨の主要構成成分の一つであるⅡ型コラーゲンに対して強い分解活性を有している。MMP－１３は関節に局在する酵素であり、その発現量は、健常人の関節に比べ、変形性関節症患者及び慢性関節リウマチ患者の関節において、より上昇している場合が多いことが報告されている（P.G.Mitchell et al., Journal of Clinical Investigation, vol.97, 761-768, 1996; P.Reboul et al., Journal of Clinical Investigation, vol.97,2011-2019, 1996; D.Wernicke et al., Journal of Rheumatology, vol.23, 590-595, 1996）。これらのことから、MMP－１３は、関節炎の進展過程において関節軟骨基質を破壊するのに重要な役割を果た

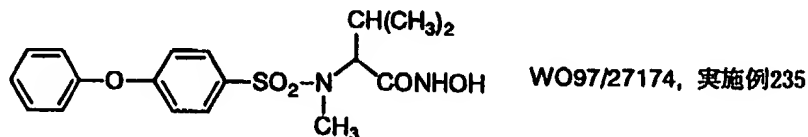
していると言われている。

また、変形性関節症において、関節の軟骨のもう一つの主要構成成分であるアグリカンは、アグリカナナーゼと呼ばれる酵素により分解されることが報告されている。アグリカナナーゼの実体はまだ同定されていないが、この酵素はアグリカンを、極めて特徴のある配列 G L u 3 7 3 - A l a 3 7 4 において切断することが知られている (J.D.Sandy et al., Journal of Biological Chemistry, vol.266, 8683-8685, 1990; J.D.Sandy et al., Journal of Biological Chemistry, vol.270, 2550-2556, 1995)。

従って、上記の知見から、MMP、特にMMP-13とアグリカナナーゼとの両者を強く阻害する化合物は、変形性関節症をはじめとする関節炎等の治療剤及び予防剤として有用であると考えられる。

他方、MMP-13は、乳癌組織をはじめいくつかの癌組織において高度に発現していることが知られており、それらの癌の増殖・転移において重要な役割を果たしている可能性が強く指摘されている (J.M.P.Freijs et al., Journal of Biological Chemistry, vol.269, 16766-16773, 1994) ので、その酵素に対する阻害作用を有する化合物は、各種癌細胞の転移、浸潤及び増殖抑制剤として有用であると考えられる。

MMP阻害活性を有する化合物としては、例えば、WO 97/27174 に下記のような化合物が開示されている。しかしながら、この化合物のMMP-13に対する阻害作用は開示されておらず、また、アグリカナナーゼ阻害作用については、開示も示唆もされていない。

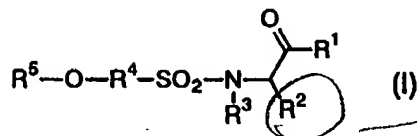


本発明者らは、MMP-13及びアグリカナナーゼの両方を強く阻害する化合物の合成とその薬理作用について鋭意研究を行った結果、新規なスルホンアミド誘導体が強力なMMP-13阻害活性及びアグリカナナーゼ阻害活性を有することを見出して、本発明を完成した。

[発明の開示]

本発明は、

(1) 下記一般式 (I) を有する化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体に関する：



[式中、

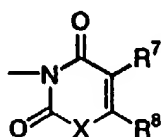
R^1 は、水酸基又はヒドロキシアミノ基を示し、

R^2 は、水素原子、低級アルキル基、置換基群 α から選択される基で置換された低級アルキル基、炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基、又は式 --A--R^6

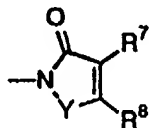
[式中、

A は、低級アルキレン基又は、酸素原子、 $\text{--S(O)}_m\text{--}$ 若しくは $\text{--N(R}^9\text{)--}$ で中断された低級アルキレン基を示し、

R^6 は、下記式 (II)、(III) 又は (IV) を有する基

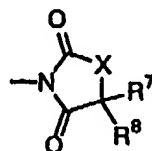


(II)



(III)

又は



(IV)

[式中、

X は、酸素原子、硫黄原子、 $\text{--N(R}^{10}\text{)--}$ 又は $\text{--C(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)--}$ を示し、

Y は、酸素原子、カルボニル基、 $\text{--S(O)}_n\text{--}$ 、 $\text{--N(R}^{10}\text{)--}$ 又は $\text{--C(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)--}$ を示し、

R^7 及び R^8 は、同一若しくは異なって、それぞれ、水素原子、低級アルキル基、カルボキシ基、置換基群 α から選択される一つの基、置換基群 α から選択される基で置換された低級アルキル基、置換基群 α から選択される基で置換された低級アルコキシ基、置換基群 α から選択される基で置換された低級アルキルチオ基、置換基群 α から選択される基で置換された低級アルキルスルフィ

ニル基、又は置換基群 α から選択される基で置換された低級アルキルスルホニル基を示すか、或は、 R^7 及び R^8 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、非芳香性炭化水素環、非芳香性複素環、置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換された非芳香性炭化水素環、置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換された非芳香性複素環、アリール環、ヘテロアリール環、置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されたアリール環、又は置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されたヘテロアリール環を形成していてもよく、

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は、同一若しくは異なって、それぞれ、水素原子若しくは低級アルキル基を示し、更に、 R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、非芳香性炭化水素環、非芳香性複素環、置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換された非芳香性炭化水素環又は置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換された非芳香性複素環を形成していてもよい。

但し、 R^7 及び R^8 が、同一の炭素原子に結合している場合、 R^7 及び R^8 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、アリール環、ヘテロアリール環、置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されたアリール環又は置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されたヘテロアリール環を形成しない。)を示し、

m 及び n は、同一若しくは異なって、それぞれ、0、1又は2を示す。

。]を有する基を示し、

R^3 は、水素原子、低級アルキル基、炭素数3乃至7個のシクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、置換基群 α から選択される基で置換された低級アルキル基、置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換された炭素数3乃至7個のシクロアルキル基、置換基群 α から選択される基で置換されたアルケニル基、又は置換基群 α から選択される基で置換されたアルキニル基を示し、

R^4 は、アリーレン基、ヘテロアリーレン基、置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されたアリーレン基、又は置換基群 α 及び置換基群 β から選択さ

れる基で置換されたヘテロアリーレン基を示し、

R^6 は、低級アルキル基、置換基群 α から選択される基で置換された低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されたアリール基、又は置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されたヘテロアリール基を示す。

但し、 R^2 が水素原子、低級アルキル基、置換基群 α から選択される基で置換された低級アルキル基又は炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基である場合、 R^3 は、アルキニル、又は置換基群 α から選択される基で置換されたアルキニル基を示す。]

[置換基群 α]

ハロゲン原子、炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、低級アルキルチオ基、ハロゲン低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ（低級アルキル）アミノ基、シアノ基、ニトロ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、アリールチオ基、ヘテロアリールチオ基、置換基群 γ から選択される基で置換されたアリール基、置換基群 γ から選択される基で置換されたヘテロアリール基、置換基群 γ から選択される基で置換されたアリールオキシ基、置換基群 γ から選択される基で置換されたヘテロアリールオキシ基、置換基群 γ から選択される基で置換されたアリールチオ基、置換基群 γ から選択される基で置換されたヘテロアリールチオ基。

[置換基群 β]

低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基。

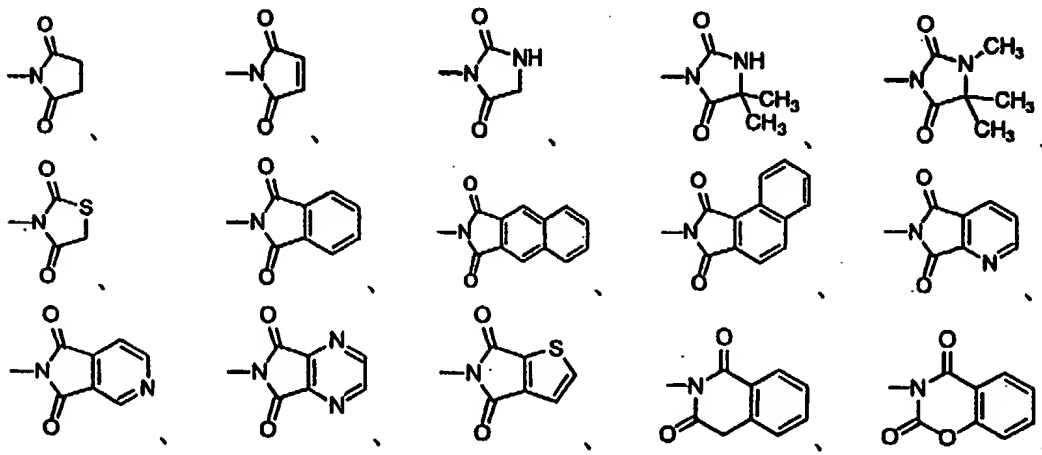
[置換基群 γ]

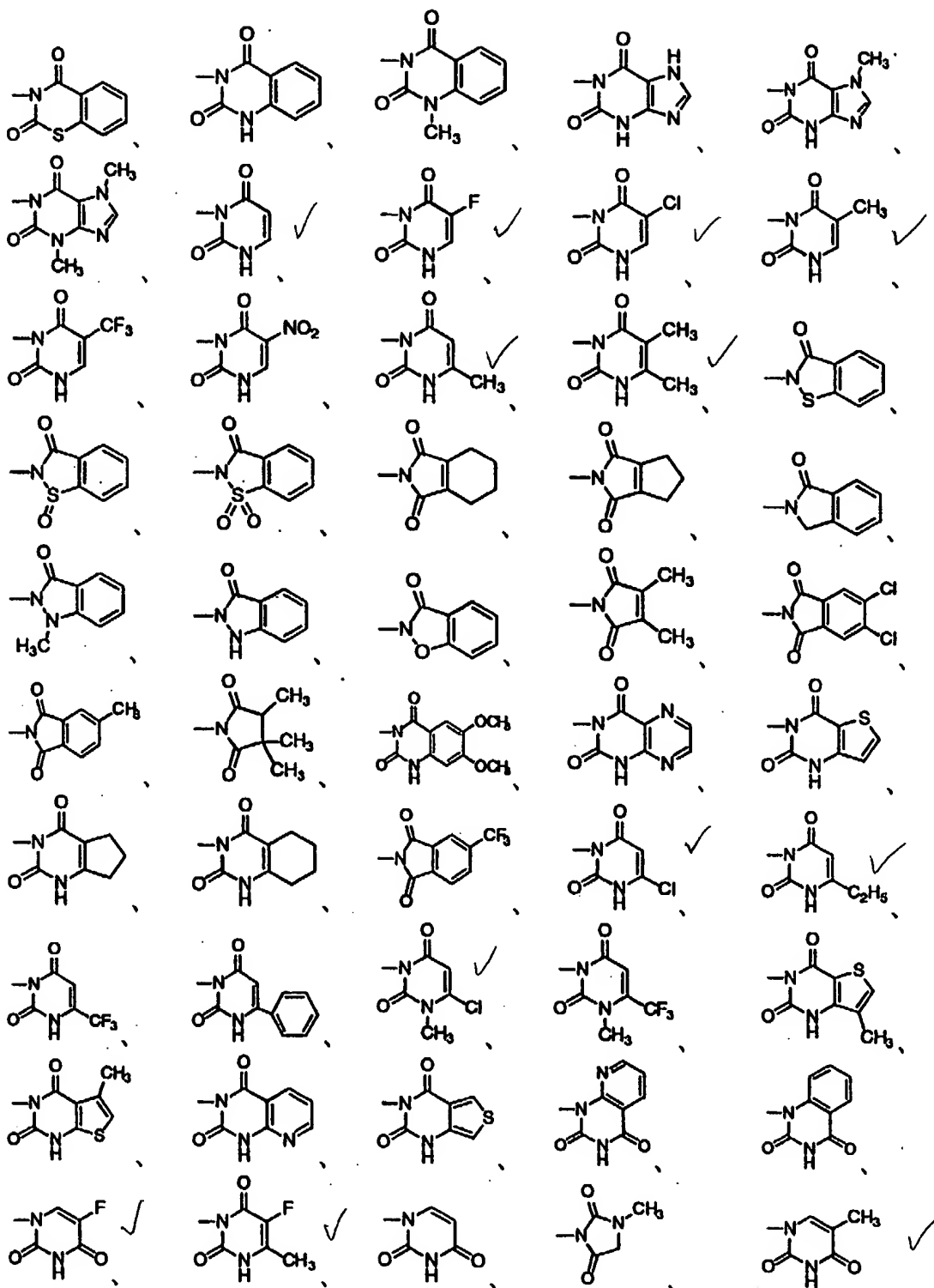
ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロゲン低級アルキルチオ基、

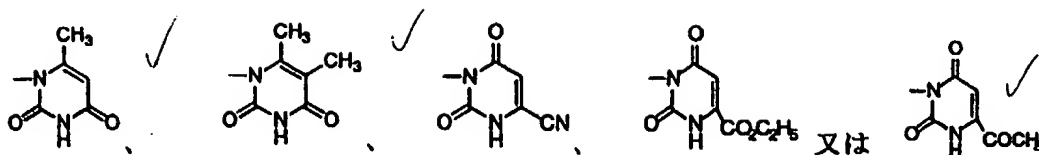
ニトロ基、シアノ基。

上記化合物において、好適には、

- (2) R^1 が、ヒドロキシアミノ基である化合物、
- (3) R^2 が、炭素数 1 乃至 4 個のアルキル基、又は置換基群 α から選択される基で置換された炭素数 1 乃至 4 個のアルキル基である化合物、
- (4) R^2 が、炭素数 1 乃至 4 個のアルキル基、又は下記置換基群 α^1 から選択される基で置換された炭素数 1 乃至 4 個のアルキル基である化合物、
- (5) R^2 が、炭素数 1 乃至 4 個のアルキル基、又は下記置換基群 α^2 から選択される基で置換された炭素数 1 乃至 4 個のアルキル基である化合物、
- (6) R^2 が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-メトキシエチル、2-メチルチオフェニル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、ベンジル、2-フェニルエチル、ベンジルオキシメチル、ベンジルチオメチル又は2-チエニルチオメチルである化合物、
- (7) A が、炭素数 1 乃至 4 個のアルキレン基又は、酸素原子若しくは $-S(O)_m-$ で中断された低級アルキレン基である化合物、
- (8) A が、メチレン、エチレン、1, 1-ジメチルエチレン、トリメチレン、テトラメチレン、 $-CH_2O(CH_2)_2-$ 又は $-CH_2S(CH_2)_2-$ である化合物、
- (9) A が、メチレン、エチレン又はトリメチレンである化合物、
- (10) R^6 が、







である化合物、

(11) R^3 が、水素原子、低級アルキル基、炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、アリール基で置換されたアルケニル基、ヘテロアリール基で置換されたアルケニル基、アリール基で置換されたアルキニル基又はヘテロアリール基で置換されたアルキニル基（ここに、「アリール基」及び「ヘテロアリール基」は、無置換であるか、上記置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換された基を示す。）である化合物、

(12) R^3 が、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基、炭素数 3 乃至 6 個のアルケニル基、炭素数 3 乃至 6 個のアルキニル基、アリール基で置換された炭素数 1 乃至 3 個のアルキル基、ヘテロアリール基で置換された炭素数 1 乃至 3 個のアルキル基、アリール基で置換された炭素数 3 個のアルケニル基、ヘテロアリール基で置換された炭素数 3 個のアルケニル基、アリール基で置換された炭素数 3 個のアルキニル基又はヘテロアリール基で置換された炭素数 3 個のアルキニル基である化合物、

(13) R^3 が、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、アリル、2-ブテニル、プロパルギル、2-ブチニル、ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、3-(4-クロロフェニル)プロピル、3-フェニルプロパルギル又は3-(4-クロロフェニル)プロパルギルである化合物、

(14) R^4 が、フェニレン、ナフチレン又はチエニレンである化合物、

(15) R^4 が、p-フェニレンである化合物、

(16) R^6 が、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 1 乃至 4 個のハロゲノアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されたアリール基、又は置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されたヘテロアリール基である化合物、

(17) R^6 が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル、フ

エニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-チエニル又は3-チエニルである化合物、

(18) R^7 及び R^8 が、同一若しくは異なって、それぞれ、水素原子、ニトロ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ(低級アルキル)アミノ基、シアノ基、カルボキシル基、ハロゲン原子、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルキル基、低級アルカノイル基、置換基群 α から選択される基で置換された低級アルキル基、置換基群 α から選択される基で置換された低級アルコキシ基、置換基群 α から選択される基で置換された低級アルキルチオ基、置換基群 α から選択される基で置換された低級アルキルスルフィニル基、又は置換基群 α から選択される基で置換された低級アルキルスルホニル基であるか、或は、 R^7 及び R^8 が、それらが結合している炭素原子と一緒に、非芳香性炭化水素環、非芳香性複素環、置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換された非芳香性炭化水素環、置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換された非芳香性複素環、アリール環、ヘテロアリール環、置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されたアリール環、又は置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されたヘテロアリール環を形成している化合物、

(19) R^7 及び R^8 が、同一若しくは異なって、それぞれ、水素原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、ハロゲン原子、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルキル基、低級アルカノイル基、又は置換基群 α から選択される基で置換された低級アルキル基であるか、或は、 R^7 及び R^8 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、非芳香性炭化水素環、非芳香性複素環、置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換された非芳香性炭化水素環、置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換された非芳香性複素環、アリール環、ヘテロアリール環、置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されたアリール環、又は置換基群

α 及び置換基群 β から選択される基で置換されたヘテロアリール環を形成している化合物、

或は、それらの薬理上許容される塩、エステル又はその他の誘導体を挙げることができる。

[置換基群 α^1]

ハロゲン原子、炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ（低級アルキル）アミノ基、シアノ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、アリールチオ基、ヘテロアリールチオ基。

[置換基群 α^2]

低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、アリールチオ基、ヘテロアリールチオ基。

上記化合物において、特に好適には、

(20) 下記の化合物から選択される化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体：

・(±) -N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α - (4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2- (2-フタルイミドエチル) グリシンアミド、

・(±) -N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α - (4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2- [2- (チアゾリジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシンアミド、

・(±) -N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α - (4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2- [2- (キナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシンアミド、

・(±) -2- [2- (5-フルオロピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] -N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α - (4-フェノキシベンゼンスルホ

ニル) グリシンアミド、

・(±) -N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α - (4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2- [2- (チエノ [3, 2-d] ピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシンアミド、

・(±) -N-ヒドロキシ-N α -メチル-2- [2- (7-メチルキサンチン-1-イル) エチル] -N α - (4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド、

・(±) -N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α - (4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2- [2- (プテリジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシンアミド、

・(±) -2- [2- (1, 1-ジオキソ-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-オン-2-イル) エチル] -N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α - (4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド、

・(±) -N-ヒドロキシ-N α -メチル-2- [2- (6-メチルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] -N α - (4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド、

・(±) -N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α - (4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2- [2- (5-トリフルオロメチルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシンアミド、

・N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α - (4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2 (R) - (2-フタルイミドエチル) グリシンアミド、

・(±) -N α - [4- (4-フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] -N-ヒドロキシ-N α -メチル-2- (2-フタルイミドエチル) グリシンアミド、

・(±) -2- [2- (6-クロロピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] -N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α - (4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド、

・(±) -N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α - (4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2- [2- (6-トリフルオロメチルピリミジン-2, 4-ジオン-3

－イル) エチル] グリシンアミド、

・(±)－N－ヒドロキシ－N α －メチル－N α －[4－(ピリジン－4－イル) オキシベンゼンスルホニル]－2－[2－(チエノ[3, 2-d]ピリミジン－2, 4－ジオン－3－イル) エチル] グリシンアミド、

・(±)－2－[2－(6－クロロ－1－メチルピリミジン－2, 4－ジオン－3－イル) エチル]－N－ヒドロキシ－N α －メチル－N α －(4－フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド、

・(±)－N α －[4－(4－クロロフェノキシ) ベンゼンスルホニル]－2－[2－(6－クロロピリミジン－2, 4－ジオン－3－イル) エチル]－N－ヒドロキシ－N α －メチルグリシンアミド、

・(±)－2－[2－(6－クロロピリミジン－2, 4－ジオン－3－イル) エチル]－N α －[4－(4－フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル]－N－ヒドロキシ－N α －メチルグリシンアミド、

・(±)－N α －[4－(4－クロロフェノキシ) ベンゼンスルホニル]－N－ヒドロキシ－N α －メチル－2－[2－(6－トリフルオロメチルピリミジン－2, 4－ジオン－3－イル) エチル] グリシンアミド、

・(±)－N α －[4－(4－フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル]－N－ヒドロキシ－N α －メチル－2－[2－(6－トリフルオロメチルピリミジン－2, 4－ジオン－3－イル) エチル] グリシンアミド、

・(±)－N α －[4－(3－クロロフェノキシ) ベンゼンスルホニル]－N－ヒドロキシ－N α －メチル－2－[2－(6－トリフルオロメチルピリミジン－2, 4－ジオン－3－イル) エチル] グリシンアミド、

・(±)－N α －[4－(3－クロロフェノキシ) ベンゼンスルホニル]－2－[2－(6－クロロピリミジン－2, 4－ジオン－3－イル) エチル]－N－ヒドロキシ－N α －メチルグリシンアミド、

・(±)－2－[2－(6－クロロピリミジン－2, 4－ジオン－3－イル) エチル]－N α －エチル－N－ヒドロキシ－N α －(4－フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド、

- ・(±) - 2 - [2 - (6 - クロロピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N α - [4 - (3 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - N - ヒドロキシ - N α - メチルグリシンアミド、
- ・(±) - 2 - [2 - (6 - クロロピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - ヒドロキシ - N α - メチル - N α - [4 - (ピリジン - 4 - イル) オキシベンゼンスルホニル] グリシンアミド、
- ・(±) - N α - [4 - (3 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - N - ヒドロキシ - N α - メチル - 2 - [2 - (6 - トリフルオロメチルピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] グリシンアミド、
- ・(±) - N - ヒドロキシ - N α - メチル - N α - [4 - (ピリジン 4 - イル) オキシベンゼンスルホニル] - 2 - [2 - (6 - トリフルオロメチルピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] グリシンアミド、
- ・(±) - N α - エチル - N - ヒドロキシ - N α - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) - 2 - [2 - (6 - トリフルオロメチルピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] グリシンアミド、
- ・(±) - N - ヒドロキシ - N α - メチル - 2 - [2 - (1 - メチル - 6 - トリフルオロメチルピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N α - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド、
- ・(±) - 2 - [2 - (5 - クロロピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - ヒドロキシ - N α - メチル - N α - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド、
- ・N α - [4 - (3 - クロロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - N - ヒドロキシ - N α - メチル - 2 - [2 - (キナゾリン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] グリシンアミド、
- ・N α - [4 - (3 - クロロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - N - ヒドロキシ - N α - メチル - 2 - [2 - (チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] グリシンアミド、及び
- ・N α - [4 - (3 - クロロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - N - ヒドロキシ

—N α —メチル—2—(2—フタルイミドエチル)グリシンアミド。

また、本発明の他の目的は、

(21) 上記(1)乃至(20)から選択される1に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体を有効成分として含有する医薬(特にMMP-13阻害剤及びアグリカナーゼ阻害剤)

を提供することにより、更に具体的には、

(22) 関節炎(特に、変形性関節症)を予防又は治療するための(21)に記載の医薬、又は

(23) 癌(特に、乳癌)の転移、浸潤若しくは増殖を抑制するための(21)に記載の医薬
を提供することにある。

更に、本願は、

(24) 上記(1)乃至(20)から選択される1に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体を投与することからなる関節炎(特に、変形性関節症)の予防方法若しくは治療方法、又は癌(特に、乳癌)の転移、浸潤若しくは増殖を抑制する方法、並びに、

(25) 関節炎(特に、変形性関節症)を予防若しくは治療するための医薬、又は癌(特に、乳癌)の転移、浸潤若しくは増殖を抑制するための医薬を製造するための、上記(1)乃至(20)から選択される1に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体の使用
を提供する。

上記一般式(I)において、

R²、R³、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、[置換基群 β]及び[置換基群 γ]の定義における「低級アルキル基」；R²、R³、R⁵、R⁷及びR⁸の定義における「置換基群 α から選択される基で置換された低級アルキル基」の「低級アルキル

基」; R^7 及び R^8 の定義における「置換基群 α から選択される基で置換された低級アルコキシ基」、「置換基群 α から選択される基で置換された低級アルキルチオ基」、「置換基群 α から選択される基で置換された低級アルキルスルフィニル基」及び「置換基群 α から選択される基で置換された低級アルキルスルホニル基」の「低級アルキル」部分; [置換基群 α] の定義における「低級アルコキシ基」、「ハロゲノ低級アルキル基」、「低級アルキルチオ基」、「ハロゲノ低級アルキルチオ基」、「低級アルキルスルフィニル基」、「低級アルキルスルホニル基」、「モノ低級アルキルアミノ基」及び「ジ(低級アルキル)アミノ基」の「低級アルキル」部分; [置換基群 β] の定義における「ハロゲノ低級アルキル基」の「低級アルキル」部分; 並びに [置換基群 γ] の定義における「ハロゲノ低級アルキル基」、「低級アルコキシ基」、「ハロゲノ低級アルコキシ基」、「低級アルキルチオ基」及び「ハロゲノ低級アルキルチオ基」の「低級アルキル」部分は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 2-ジメチルプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1, 1, 2-トリメチルプロピル、1, 2, 2-トリメチルプロピルのような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基を示す。好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、特に好適には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルである。

R^2 、 R^3 及び [置換基群 α] の定義における「炭素数3乃至7個のシクロアルキル基」; 並びに、 R^8 の定義における「置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換された炭素数3乃至7個のシクロアルキル基」の「炭素数3乃至7個のシクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルを挙げることができる。

A の定義における「低級アルキレン基」とは、メチレン、エチレン、トリメチレ

ン、プロピレン、テトラメチレン、1, 1-ジメチルエチレン、1, 1-ジメチルトリメチレン、1, 1-ジメチルテトラメチレンなどのような炭素数1乃至6個の直鎖若しくは分枝鎖アルキレン基を示す。好適には、炭素数1乃至4個の直鎖若しくは分枝鎖アルキレン基であり、更に好適には、炭素数1乃至4個の直鎖アルキレンであり、特に好適には、メチレン、エチレン、トリメチレンである。

Aの定義における「酸素原子、 $-S(O)_m-$ 若しくは $-N(R^9)-$ で中断された低級アルキレン基」とは、酸素原子、 $-S(O)_m-$ 若しくは $-N(R^9)-$ が、上記「低級アルキレン基」の2個の炭素原子に挟まれて存在している基を示し、そのような基としては、好適には、 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CH_2SCH_2-$ 、 $-CH_2NHCH_2-$ 、 $-CH_2N(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2SCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2NHCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2SOCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2SO_2CH_2CH_2-$ を挙げることができる。

〔置換基群 α 〕及び〔置換基群 γ 〕の定義における「低級アルコキシ基」；並びに、 R^7 及び R^8 の定義における「置換基群 α から選択される基で置換された低級アルコキシ基」の「低級アルコキシ基」とは、上記「低級アルキル」に酸素原子が結合した基を示す。好適には、炭素数1乃至4個の直鎖若しくは分枝鎖アルコキシ基であり、更に好適には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシであり、特に好適には、メトキシ、エトキシ、プロポキシである。

〔置換基群 α 〕及び〔置換基群 γ 〕の定義における「低級アルキルチオ基」；並びに、 R^7 及び R^8 の定義における「置換基群 α から選択される基で置換された低級アルキルチオ基」の「低級アルキルチオ基」とは、上記「低級アルキル」に硫黄原子が結合した基を示す。好適には、炭素数1乃至4個の直鎖若しくは分枝鎖アルキルチオ基であり、更に好適には、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオであり、特に好適には、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオである。

〔置換基群 α 〕の定義における「低級アルキルスルフィニル基」；並びに、 R^7 及び R^8 の定義における「置換基群 α から選択される基で置換された低級アルキルスルフィニル基」の「低級アルキルスルフィニル基」とは、上記「低級アルキル」に

スルフィニル ($-SO-$) が結合した基を示す。好適には、炭素数 1 乃至 4 個の直鎖若しくは分枝鎖アルキルスルフィニル基であり、更に好適には、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニルであり、特に好適には、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニルである。

〔置換基群 α 〕 の定義における「低級アルキルスルホニル基」；並びに、 R^7 及び R^8 の定義における「置換基群 α から選択される基で置換された低級アルキルスルホニル基」の「低級アルキルスルホニル基」とは、上記「低級アルキル」にスルホニル ($-SO_2-$) が結合した基を示す。好適には、炭素数 1 乃至 4 個の直鎖若しくは分枝鎖アルキルスルホニル基であり、更に好適には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニルであり、特に好適には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルである。

R^7 及び R^8 が、それらが結合している炭素原子と一緒に形成する「非芳香性炭化水素環」； R^7 及び R^8 が、それらが結合している炭素原子と一緒に形成する「置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換された非芳香性炭化水素環」の「非芳香性炭化水素環」； R^{11} 及び R^{12} が、それらが結合している炭素原子と一緒に形成する「非芳香性炭化水素環」；並びに、 R^{11} 及び R^{12} が、それらが結合している炭素原子と一緒に形成する「置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換された非芳香性炭化水素環」の「非芳香性炭化水素環」とは、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環のような炭素数 3 乃至 7 個の飽和炭化水素環、或はシクロプロペン環、シクロブテン環、シクロペンテン環、シクロヘキセン環、シクロヘプテン環のような炭素数 3 乃至 7 個の不飽和炭化水素環を示す。好適には、炭素数 5 乃至 6 個の飽和炭化水素環、炭素数 5 乃至 6 個の不飽和炭化水素環であり、更に好適には、炭素数 5 乃至 6 個の不飽和炭化水素環である。

尚、上記一般式 (I I) 及び (I I I) においては、 R^7 が結合している炭素原子と、 R^8 が結合している炭素原子との間に二重結合があるので、 R^7 及び R^8 が、

それらが結合している炭素原子と一緒にあって、飽和炭化水素環を形成することはない。

R^7 及び R^8 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって形成する「非芳香性複素環」； R^7 及び R^8 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって形成する「置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換された非芳香性複素環」の「非芳香性複素環」； R^{11} 及び R^{12} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって形成する「非芳香性複素環」；並びに、 R^{11} 及び R^{12} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって形成する「置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換された非芳香性複素環」の「非芳香性複素環」とは、硫黄原子、酸素原子又は／及び窒素原子を 1 乃至 3 個含む 5 乃至 7 員飽和複素環若しくは部分飽和複素環を示し、好適には、硫黄原子、酸素原子又は／及び窒素原子を 1 乃至 2 個含む 5 乃至 6 員飽和複素環若しくは部分飽和複素環を示し、そのような環としては、例えば、ジチオラン環、ジオキサン環、ピロリジン環などを挙げることができる。

R^7 及び R^8 が、それらが結合している炭素原子と一緒に形成する「アリール環」；並びに、 R^7 及び R^8 が、それらが結合している炭素原子と一緒に形成する「置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されたアリール環」の「アリール環」とは、ベンゼン環、インデン環、ナフタレン環のような炭素数 6 乃至 10 個の芳香族炭化水素環を示す。好適には、ベンゼン環又はナフタレン環であり、特に好適には、ベンゼン環である。

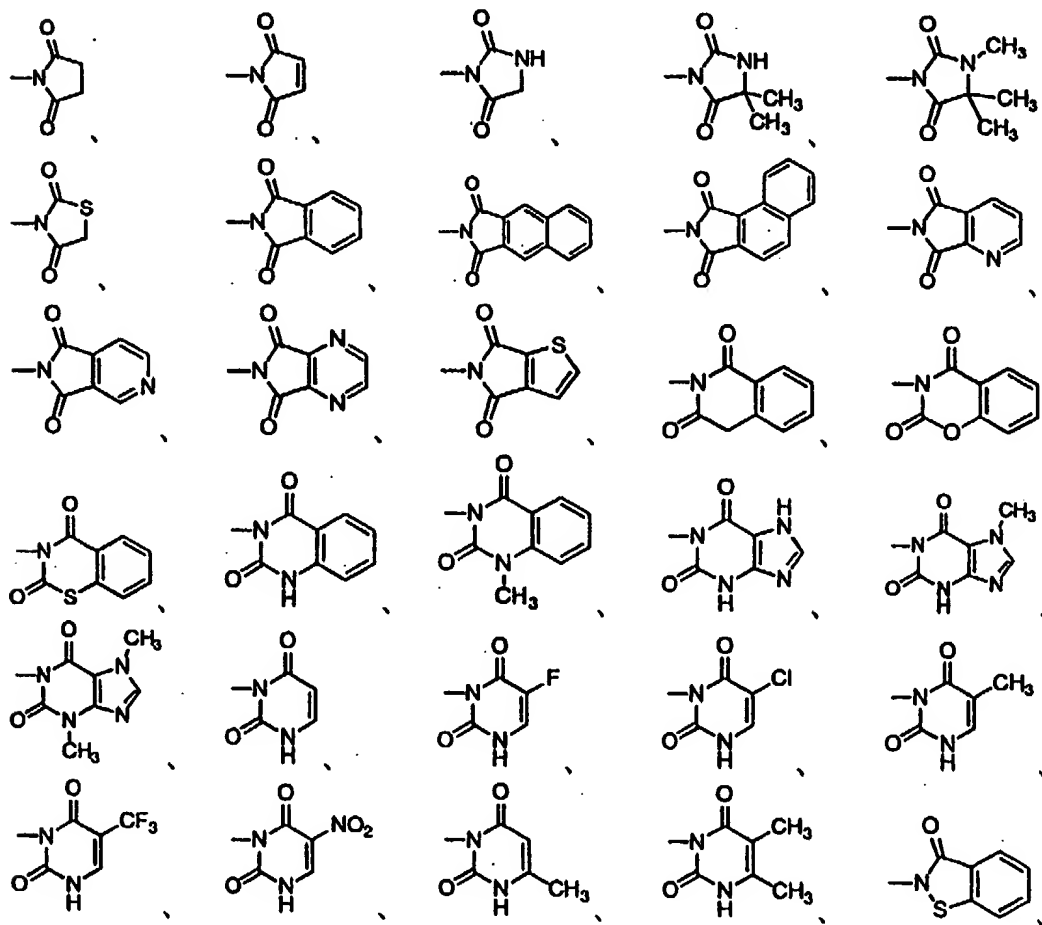
尚、上記「アリール環」は、炭素数 3 乃至 10 個のシクロアルキル基と縮環していてもよく、そのような環としては、例えば、インダン環を挙げることができる。

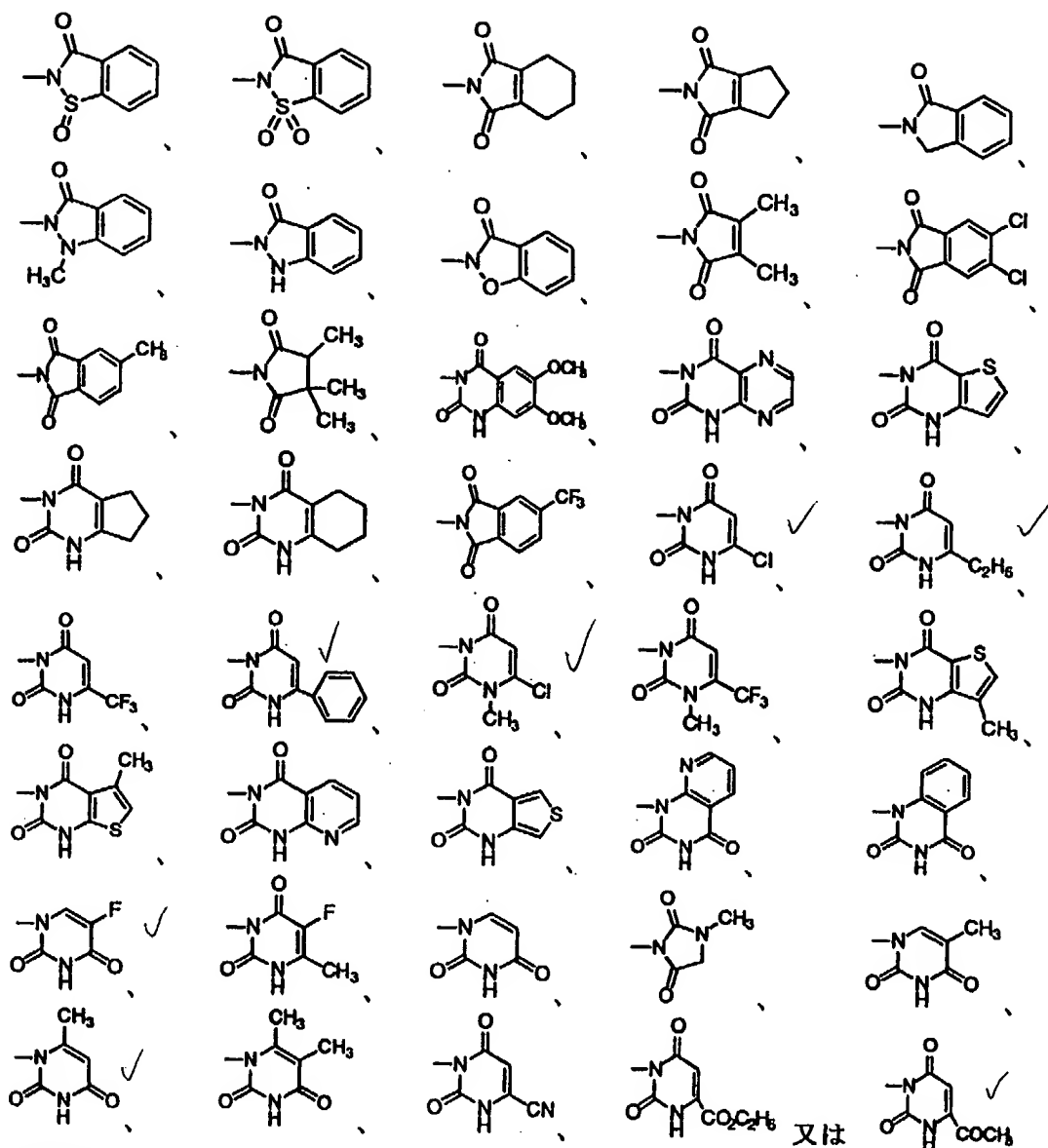
R^7 及び R^8 が、それらが結合している炭素原子と一緒に形成する「ヘテロアリール環」；並びに、 R^7 及び R^8 が、それらが結合している炭素原子と一緒に形成する「置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されたヘテロアリール環」の「ヘテロアリール環」とは、硫黄原子、酸素原子又は／及び窒素原子を 1 乃至 3 個含む 5 乃至 7 員芳香族複素環を示し、例えば、フラン環、チオフエン環、ピロール環、アゼピン環、ピラゾール環、イミダゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、1, 2, 3-オキサジアゾール環、トリ

アゾール環、チアジアゾール環、ピラン環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環のような環を挙げることができる。好適には、硫黄原子、酸素原子又は／及び窒素原子を1乃至2個含む5乃至6員芳香族複素環であり、更に好適には、チオフェン環、イミダゾール環、ピリジン環、ピラジン環である。

尚、上記「ヘテロアリール環」は、他の環式基と縮環していてもよく、そのような環としては、例えば、インドール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、イソキノリン環、キノリン環を挙げることができる。

R⁶ の定義における「式 (I I)、(I I I) 又は (I V) を有する基」の具体例としては、好適には、





R^3 の定義における、「アルケニル基」、及び「置換基群 α から選択される基で置換されたアルケニル基」の「アルケニル基」とは、炭素数 3 乃至 10 個の直鎖若しくは分枝鎖アルケニル基を示す。好適には、アリル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-アリル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、5-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルのような炭素数 3 乃至 6 個の直鎖若しくは分枝鎖アルケニル基であり、更に好適には、

炭素数 3 乃至 4 個の直鎖若しくは分枝鎖アルケニル基であり、特に好適には、アリル、2-ブテニルである。

R³ の定義における、「アルキニル基」、及び「置換基群 α から選択される基で置換されたアルキニル基」の「アルキニル基」とは、炭素数 3 乃至 10 個の直鎖若しくは分枝鎖アルキニル基を示す。好適には、プロパルギル、2-ブチニル、3-ブチニル、2-メチル-3-ブチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、5-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルのような炭素数 3 乃至 6 個の直鎖若しくは分枝鎖アルキニル基であり、更に好適には、炭素数 3 乃至 4 個の直鎖若しくは分枝鎖アルキニル基であり、特に好適には、プロパルギル、2-ブチニルである。

R⁴ の定義における「アリーレン基」及び、「置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されたアリーレン基」の「アリーレン基」とは、フェニレン、ナフチレンのような、炭素数 6 乃至 10 個の芳香族炭化水素環の 2 価の基を示し、好適にはフェニレンであり、特に好適には、p-フェニレンである。

尚、上記「アリーレン基」は、炭素数 3 乃至 10 個のシクロアルキル基と縮環していてもよく、そのような基としては、例えば、インダン-4, 7-ジイル基などを挙げることができる。

R⁴ の定義における「ヘテロアリーレン基」、及び「置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されたヘテロアリーレン基」の「ヘテロアリーレン基」とは、硫黄原子、酸素原子又は/及び窒素原子を 1 乃至 3 個含む 5 乃至 7 員芳香族複素環の 2 価の基を示し、例えば、フラニレン、チエニレン、ピロリレン、アゼピニレン、ピラゾリレン、イミダゾリレン、オキサゾリレン、イソキサゾリレン、チアゾリレン、イソチアゾリレン、1, 2, 3-オキサジアゾリレン、トリアゾリレン、チアジアゾリレン、ピラニレン、ピリジレン、ピリダジニレン、ピリミジニレン、ピラジニレンのような基を挙げることができる。好適には、硫黄原子、酸素原子又は/及び窒素原子を 1 乃至 2 個含む 5 乃至 6 員芳香族複素環であり、更に好適には、チエニレン、イミダゾリレン、ピリジレン、ピラジニレンであり、特に好適にはチエニレンである。

尚、上記「ヘテロアリーレン基」は、他の環式基と縮環していてもよく、そのような基としては、例えば、インドール-4, 7-ジイル、ベンゾチオフェン-4, 7-ジイルなどを挙げることができる。

R^6 及び [置換基群 α] の定義における「アリール基」; R^6 の定義における「置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されたアリール基」の「アリール基」; 並びに [置換基群 α] の定義における「置換基群 γ から選択される基で置換されたアリール基」の「アリール基」とは、フェニル、ナフチルのような、炭素数 6 乃至 10 個の芳香族炭化水素環炭素数環の 1 価の基を示し、更に好適には、フェニルである。

尚、上記「アリール基」は、炭素数 3 乃至 10 個のシクロアルキル基と縮環していてもよく、そのような基としては、例えば、5-インダニルなどを挙げることができる。

R^6 及び [置換基群 α] の定義における「ヘテロアリール基」; R^6 の定義における「置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されたヘテロアリール基」の「ヘテロアリール基」; 並びに [置換基群 α] の定義における「置換基群 γ から選択される基で置換されたヘテロアリール基」の「ヘテロアリール基」とは、硫黄原子、酸素原子又は \diagup 及び窒素原子を 1 乃至 3 個含む 5 乃至 7 員芳香族複素環の 1 価の基を示し、例えば、フラニル、チエニル、ピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような環を挙げることができる。好適には、硫黄原子、酸素原子又は \diagup 及び窒素原子を 1 乃至 2 個含む 5 乃至 6 員芳香族複素環の 1 価の基であり、更に好適には、チエニル、イミダゾリル、ピリジル、ピラジニルであり、特に好適には、チエニル、ピリジルである。

尚、上記「ヘテロアリール基」は、他の環式基と縮環していてもよく、そのような環としては、例えば、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、イソキノリル、キノリルを挙げることができる。

[置換基群 α] 及び [置換基群 β] の定義における「ハロゲン原子」としては、

フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を挙げることができる。

〔置換基群 α 〕及び〔置換基群 γ 〕の定義における「ハロゲン低級アルコキシ基」とは、後述する「ハロゲン低級アルキル基」が酸素原子に結合した基を示し、特に好適には、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシである。

〔置換基群 α 〕の定義における「低級アルカノイル基」とは、ホルミル、又は上記「低級アルキル」にカルボニル基が結合した基を示す。好適には、炭素数1乃至4個の直鎖若しくは分枝鎖アルカノイル基であり、更に好適には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルであり、より更に好適には、ホルミル、アセチル、プロピオニルであり、特に好適には、ホルミル、アセチルである。

〔置換基群 α 〕及び〔置換基群 γ 〕の定義における「ハロゲン低級アルキルチオ基」とは、後述する「ハロゲン低級アルキル基」が硫黄原子に結合した基を示し、特に好適には、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、2, 2, 2-トリフルオロエチルチオである。

〔置換基群 α 〕の定義における「モノ低級アルキルアミノ基」とは、 $-\text{NH}_2$ 基の1個の水素原子が上記「低級アルキル」で置き換えられている基を示す。好適には、炭素数1乃至4個の直鎖若しくは分枝鎖のモノアルキルアミノ基であり、更に好適には、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノであり、特に好適には、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノである。

〔置換基群 α 〕の定義における「ジ（低級アルキル）アミノ基」とは、 $-\text{NH}_2$ 基の2個の水素原子が、同一の若しくは互いに異なる上記「低級アルキル」で置き換えられている基を示す。好適には、その2つのアルキルがいずれも炭素数1乃至4個の直鎖若しくは分枝鎖アルキルであるジアルキルアミノ基であり、更に好適には、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、メチルプロピルアミノ、イソプロピルメチルアミノ、ブチルメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジイソプロピルアミノであり、特に好適には、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノである。

〔置換基群 α 〕の定義における「アリールオキシ基」、及び「置換基群 γ から選

択される基で置換されたアリールオキシ基」の「アリールオキシ基」とは、上記「アリール基」が酸素原子に結合した基を示す。

〔置換基群 α 〕の定義における「ヘテロアリールオキシ基」及び「置換基群 γ から選択される基で置換されたヘテロアリールオキシ基」の「ヘテロアリールオキシ基」とは、上記「ヘテロアリール基」が酸素原子に結合した基を示す。

〔置換基群 α 〕の定義における「アリールチオ基」、及び「置換基群 γ から選択される基で置換されたアリールチオ基」の「アリールチオ基」とは、上記「アリール基」が硫黄原子に結合した基を示す。

〔置換基群 α 〕の定義における「ヘテロアリールチオ基」、及び「置換基群 γ から選択される基で置換されたヘテロアリールチオ基」の「ヘテロアリールチオ基」とは、上記「ヘテロアリール基」が硫黄原子に結合した基を示す。

〔置換基群 β 〕及び〔置換基群 γ 〕の定義における「ハロゲン低級アルキル基」とは、上記「低級アルキル」の1個若しくは2個以上の水素原子が上記「ハロゲン原子」で置換された基を示す。好適には、炭素数1乃至4個ハロゲン低級アルキル基であり、更に好適には、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2-ブロモエチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジブロモエチルであり、特に好適には、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチルである。

「エステル」とは、本発明の化合物(I)は、エステルにすることができるので、そのエステルをいい、そのようなエステルとしては、「水酸基のエステル」及び「カルボキシ基のエステル」を挙げることができ、各々のエステル残基が「一般的保護基」又は「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」であるエステルをいう。

「一般的保護基」とは、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により開裂し得る保護基をいう。

「水酸基のエステル」に斯かる「一般的保護基」としては、好適には、ホルミル、

アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3-メチルノナノイル、8-メチルノナノイル、3-エチルオクタノイル、3,7-ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、1-メチルペンタデカノイル、14-メチルペンタデカノイル、13,13-ジメチルテトラデカノイル、ヘプタデカノイル、15-メチルヘキサデカノイル、オクタデカノイル、1-メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル、アイコサノイル、ヘナイコサノイルのようなアルカノイル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン化アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシアルキルカルボニル基、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の「脂肪族アシル基」(好適には、炭素数1乃至6個の低級脂肪族アシル基である。);ベンゾイル、 α -ナフトイル、 β -ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-ブロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲン化アリールカルボニル基、2,4,6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の「芳香族アシル基」;メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又はトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基等の「アルコキシカルボニル基」;テトラヒドロピラン-2-イル、3-ブロモテトラヒドロピラン-2-イル、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-2-

ーイル、4-メトキシテトラヒドロチオピラン-4-イルのような「テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニル基」；テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロチオフラン-2-イルのような「テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロチオフラニル基」；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-*t*-ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリ低級アルキルシリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような1乃至2個のアリール基で置換されたトリ低級アルキルシリル基等の「シリル基」；メトキシメチル、1, 1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、プロボキシメチル、イソプロボキシメチル、ブトキシメチル、*t*-ブトキシメチルのような低級アルコキシメチル基、2-メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシメチル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのようなハロゲン低級アルコキシメチル等の「アルコキシメチル基」；1-エトキシエチル、1-(イソプロボキシ)エチルのような低級アルコキシ化エチル基、2, 2, 2-トリクロロエチルのようなハロゲン化エチル基等の「置換エチル基」；ベンジル、 α -ナフチルメチル、 β -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 α -ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル、4-シアノベンジルのような低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基等の「アラルキル基」；ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」；ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような、1乃至2個の低級アルコキシ又は

ニトロ基でアリール環が置換されていてもよい「アラルキルオキシカルボニル基」を挙げることができる。

「カルボキシ基のエステル」に斯かる「一般的保護基」としては、好適には、前記「低級アルキル基」；エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、1-メチル-1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-エチル-2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、1-メチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-エチル-2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、2-メチル-3-ブテニル、1-エチル-3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、1-メチル-2-ペンテニル、2-メチル-2-ペンテニル、3-ペンテニル、1-メチル-3-ペンテニル、2-メチル-3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-4-ペンテニル、2-メチル-4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルのような低級アルケニル基；エチニル、2-プロピニル、1-メチル-2-プロピニル、2-メチル-2-プロピニル、2-エチル-2-プロピニル、2-ブチニル、1-メチル-2-ブチニル、2-メチル-2-ブチニル、1-エチル-2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-3-ブチニル、2-メチル-3-ブチニル、1-エチル-3-ブチニル、2-ペンチニル、1-メチル-2-ペンチニル、2-メチル-2-ペンチニル、3-ペンチニル、1-メチル-3-ペンチニル、2-メチル-3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-メチル-4-ペンチニル、2-メチル-4-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルのような低級アルキニル基；前記「ハロゲノ低級アルキル」；2-ヒドロキシエチル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3, 4-ジヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチルのようなヒドロキシ「低級アルキル基」；アセチルメチルのような「低級脂肪族アシル」-「低級アルキル基」；前記「アラルキル基」；前記「シリル基」を挙げることができる。

「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」とは、人体内で加水分解等の生物学的方法により開裂し、フリーの酸又はその塩を生成する保

護基をいい、そのような誘導体か否かは、ラットやマウスのような実験動物に静脈注射により投与し、その後の動物の体液を調べ、元となる化合物又はその薬理学的に許容される塩を検出できることにより決定でき、

「水酸基のエステル」に斯かる「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」としては、好適には、ホルミルオキシメチル、アセトキシメチル、ジメチルアミノアセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、バレリルオキシメチル、イソバレリルオキシメチル、ヘキサノイルオキシメチル、1-ホルミルオキシエチル、1-アセトキシエチル、1-プロピオニルオキシエチル、1-ブチリルオキシエチル、1-ピバロイルオキシエチル、1-バレリルオキシエチル、1-イソバレリルオキシエチル、1-ヘキサノイルオキシエチル、1-ホルミルオキシプロピル、1-アセトキシプロピル、1-プロピオニルオキシプロピル、1-ブチリルオキシプロピル、1-ピバロイルオキシプロピル、1-バレリルオキシプロピル、1-イソバレリルオキシプロピル、1-ヘキサノイルオキシプロピル、1-アセトキシブチル、1-プロピオニルオキシブチル、1-ブチリルオキシブチル、1-ピバロイルオキシブチル、1-アセトキシペンチル、1-プロピオニルオキシペンチル、1-ブチリルオキシペンチル、1-ピバロイルオキシペンチル、1-ピバロイルオキシヘキシルのような1-（「低級脂肪族アシル」オキシ）「低級アルキル基」、シクロペンチルカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルカルボニルオキシメチル、1-シクロペンチルカルボニルオキシエチル、1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル、1-シクロペンチルカルボニルオキシプロピル、1-シクロヘキシルカルボニルオキシプロピル、1-シクロペンチルカルボニルオキシブチル、1-シクロヘキシルカルボニルオキシブチルのような1-（「シクロアルキル」カルボニルオキシ）「低級アルキル基」、ベンゾイルオキシメチルのような1-（「芳香族アシル」オキシ）「低級アルキル基」等の1-（アシルオキシ）「低級アルキル基」；メトキシカルボニルオキシメチル、エトキシカルボニルオキシメチル、プロポキシカルボニルオキシメチル、イソプロポキシカルボニルオキシメチル、ブトキシカルボニルオキシメチル、イソブトキシカルボニルオキシメチル、ペンチルオキシカルボニルオキシメチル、ヘキ

シルオキシカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ (シクロヘキシル) メチル、1- (メトキシカルボニルオキシ) エチル、1- (エトキシカルボニルオキシ) エチル、1- (プロポキシカルボニルオキシ) エチル、1- (イソプロポキシカルボニルオキシ) エチル、1- (ブトキシカルボニルオキシ) エチル、1- (イソブトキシカルボニルオキシ) エチル、1- (t-ブトキシカルボニルオキシ) エチル、1- (ペンチルオキシカルボニルオキシ) エチル、1- (ヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチル、1- (シクロペンチルオキシカルボニルオキシ) エチル、1- (シクロペンチルオキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (シクロペンチルオキシカルボニルオキシ) ブチル、1- (シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) ブチル、1- (シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチル、1- (エトキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (メトキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (エトキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (プロポキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (イソプロポキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (ブトキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (イソブトキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (ペンチルオキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (ヘキシルオキシカルボニルオキシ) プロピル、1- (メトキシカルボニルオキシ) ブチル、1- (エトキシカルボニルオキシ) ブチル、1- (プロポキシカルボニルオキシ) ブチル、1- (イソプロポキシカルボニルオキシ) ブチル、1- (ブトキシカルボニルオキシ) ブチル、1- (イソブトキシカルボニルオキシ) ブチル、1- (メトキシカルボニルオキシ) ペンチル、1- (エトキシカルボニルオキシ) ペンチル、1- (メトキシカルボニルオキシ) ヘキシル、1- (エトキシカルボニルオキシ) ヘキシルのような (低級アルコキシカルボニルオキシ) アルキル基; (5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メチル、[5-(4-メチルフェニル)-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル] メチル、[5-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル] メチル、[5-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル] メチル、[5-(4-クロロフェニル)-2-オキソ-

ー1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル、(2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル、(5-エチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル、(5-プロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル、(5-イソプロピル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチル、(5-ブチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチルのようなオキシジオキソレニルメチル基；等の「カルボニルオキシアルキル基」：フタリジル、ジメチルフタリジル、ジメトキシフタリジルのような「フタリジル基」：前記「低級脂肪族アシル基」：前記「芳香族アシル基」：「コハク酸のハーフエステル塩残基」：「燐酸エステル塩残基」：「アミノ酸等のエステル形成残基」：カルバモイル基：1乃至2個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基：及び、ピバロイルオキシメチルオキシカルボニルのような「1-(アシルオキシ) アルキルオキシカルボニル基」を挙げることができ、好適には、「カルボニルオキシアルキル基」である。

一方、「カルボキシ基のエステル」に斯かる「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」としては、好適には、メトキシエチル、1-エトキシエチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-(イソプロポキシ) エチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、1, 1-ジメチル-1-メトキシエチル、エトキシメチル、n-プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、n-ブトキシメチル、t-ブトキシメチルのような低級アルコキシ低級アルキル基、2-メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシ低級アルキル基、フェノキシメチルのような「アリール」オキシ「低級アルキル基」、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ) メチルのようなハロゲン化低級アルコキシ低級アルキル基等の「アルコキシ低級アルキル基」；メトキシカルボニルメチルのような「「低級アルコキシ」カルボニル「低級アルキル基」」；シアノメチル、2-シアノエチルのような「シアノ「低級アルキル基」」；メチルチオメチル、エチルチオメチルのような「「低級アルキル」チオメチル基」；フェニルチオメチル、ナフチルチオメチルのような「「アリール」チオメチル基」；2-メタンスルホニルエチル、2-トリフルオロメタンスルホニルエチルのような「ハロゲンで

置換されていてもよい「低級アルキル」スルホニル「低級アルキル基」；2-ベンゼンスルホニルエチル、2-トルエンスルホニルエチルのような「アリール」スルホニル「低級アルキル基」；前記「1-(アシルオキシ)「低級アルキル基」」；前記「フタリジル基」；前記「アリール基」；前記「低級アルキル基」；カルボキシメチルのような「カルボキシアルキル基」；及びフェニルアラニンのような「アミノ酸のアミド形成残基」を挙げることができる。

「その他の誘導体」とは、本発明の化合物（I）がアミノ基及び／又はカルボキシ基を有する場合、上記「エステル」及び下記「薬理上許容される塩」以外の誘導体にすることができるので、その誘導体を示す。そのような誘導体としては、例えばアミド誘導体を挙げることができる。

「その薬理上許容される塩」とは、本発明の化合物（I）は、アミノ基のような塩基性の基を有する場合には酸と反応させることにより、又、カルボキシ基のような酸性基を有する場合には塩基と反応させることにより、塩にすることができるので、その塩を示す。

塩基性基に基づく塩としては、好適には、弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

一方、酸性基に基づく塩としては、好適には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、t-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フ

エニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルフエネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

本発明の一般式(I)を有する化合物は、大気中に放置したり、又は、再結晶することにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明に包含される。

本発明の一般式(I)を有する化合物は、その分子内に不斉炭素原子が存在するので、種々の異性体を有する。本発明の化合物においては、これらの異性体およびこれらの異性体の混合物がすべて単一の式、即ち一般式(I)で示されている。従って、本発明はこれらの異性体およびこれらの異性体の混合物をもすべて含むものである。

本発明の一般式(I)を有する化合物の具体例としては、例えば、下記表1乃至表9に記載の化合物を挙げることができる。

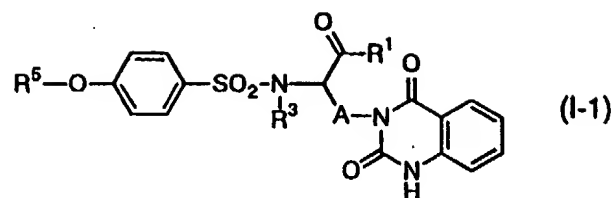


表 1

化合物 番 号	A	R ¹	R ³	R ⁵
1-1	CH ₂	NHOH	H	Me
1-2	(CH ₂) ₂	NHOH	H	Me
1-3	(CH ₂) ₃	NHOH	H	Me
1-4	(CH ₂) ₄	NHOH	H	Me
1-5	CH ₂ O(CH ₂) ₂	NHOH	H	Me
1-6	CH ₂ S(CH ₂) ₂	NHOH	H	Me
1-7	CH ₂ NH(CH ₂) ₂	NHOH	H	Me
1-8	CH ₂	NHOH	H	Ph
1-9	(CH ₂) ₂	NHOH	H	Ph
1-10	(CH ₂) ₃	NHOH	H	Ph
1-11	(CH ₂) ₄	NHOH	H	Ph
1-12	CH(CH ₃)	NHOH	H	Ph
1-13	CH(CH ₃)CH ₂	NHOH	H	Ph
1-14	CH ₂ CH(CH ₃)	NHOH	H	Ph
1-15	C(CH ₃) ₂ CH ₂	NHOH	H	Ph
1-16	CH ₂ C(CH ₃) ₂	NHOH	H	Ph
1-17	CH ₂ OCH ₂	NHOH	H	Ph
1-18	CH ₂ SCH ₂	NHOH	H	Ph
1-19	CH ₂ NHCH ₂	NHOH	H	Ph
1-20	CH ₂ O(CH ₂) ₂	NHOH	H	Ph
1-21	CH ₂ S(CH ₂) ₂	NHOH	H	Ph
1-22	CH ₂ NH(CH ₂) ₂	NHOH	H	Ph

1-23	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	H	Ph
1-24	CH_2	NHOH	Me	Ph
1-25	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	Ph
1-26	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	Me	Ph
1-27	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	Me	Ph
1-28	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Me	Ph
1-29	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	Me	Ph
1-30	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Me	Ph
1-31	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	Me	Ph
1-32	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	Me	Ph
1-33	CH_2OCH_2	NHOH	Me	Ph
1-34	CH_2SCH_2	NHOH	Me	Ph
1-35	CH_2NHCH_2	NHOH	Me	Ph
1-36	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	Ph
1-37	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	Ph
1-38	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	Ph
1-39	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	Ph
1-40	CH_2	NHOH	Et	Ph
1-41	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Et	Ph
1-42	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	Et	Ph
1-43	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	Et	Ph
1-44	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Et	Ph
1-45	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	Et	Ph
1-46	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Et	Ph
1-47	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	Et	Ph
1-48	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	Et	Ph
1-49	CH_2OCH_2	NHOH	Et	Ph
1-50	CH_2SCH_2	NHOH	Et	Ph
1-51	CH_2NHCH_2	NHOH	Et	Ph
1-52	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Et	Ph

1-53	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Et	Ph
1-54	$\text{CH}_3\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Et	Ph
1-55	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Et	Ph
1-56	CH_2	NHOH	Pr	Ph
1-57	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Pr	Ph
1-58	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	Pr	Ph
1-59	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	Pr	Ph
1-60	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Pr	Ph
1-61	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	Pr	Ph
1-62	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Pr	Ph
1-63	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	Pr	Ph
1-64	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	Pr	Ph
1-65	CH_2OCH_2	NHOH	Pr	Ph
1-66	CH_2SCH_2	NHOH	Pr	Ph
1-67	CH_2NHCH_2	NHOH	Pr	Ph
1-68	CH_2	NHOH	i-Pr	Ph
1-69	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	i-Pr	Ph
1-70	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	i-Pr	Ph
1-71	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	i-Pr	Ph
1-72	CH_2	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
1-73	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
1-74	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
1-75	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
1-76	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
1-77	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
1-78	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
1-79	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
1-80	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
1-81	CH_2OCH_2	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
1-82	CH_2SCH_2	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph

1-83	CH_2NHCH_2	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
1-84	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
1-85	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
1-86	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
1-87	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
1-88	CH_2	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-89	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-90	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-91	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-92	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-93	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-94	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-95	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-96	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-97	CH_2OCH_2	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-98	CH_2SCH_2	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-99	CH_2NHCH_2	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-100	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-101	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-102	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-103	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-104	CH_2	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-105	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-106	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-107	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-108	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-109	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-110	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-111	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-112	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph

1-113	CH_2OCH_2	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-114	CH_2SCH_2	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-115	CH_2NHCH_2	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-116	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-117	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-118	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-119	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-120	CH_2	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-121	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-122	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-123	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-124	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-125	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-126	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-127	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-128	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-129	CH_2OCH_2	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-130	CH_2SCH_2	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-131	CH_2NHCH_2	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-132	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-133	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-134	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-135	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
1-136	CH_2	NHOH	Bn	Ph
1-137	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Bn	Ph
1-138	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	Bn	Ph
1-139	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	Bn	Ph
1-140	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Bn	Ph
1-141	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	Bn	Ph
1-142	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Bn	Ph

1-143	$C(CH_3)_2CH_2$	NHOH	Bn	Ph
1-144	$CH_2C(CH_3)_2$	NHOH	Bn	Ph
1-145	CH_2OCH_2	NHOH	Bn	Ph
1-146	CH_2SCH_2	NHOH	Bn	Ph
1-147	CH_2NHCH_2	NHOH	Bn	Ph
1-148	$CH_2O(CH_2)_2$	NHOH	Bn	Ph
1-149	$CH_2S(CH_2)_2$	NHOH	Bn	Ph
1-150	$CH_2NH(CH_2)_2$	NHOH	Bn	Ph
1-151	$CH_2N(CH_3)(CH_2)_2$	NHOH	Bn	Ph
1-152	CH_2	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
1-153	$(CH_2)_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
1-154	$(CH_2)_3$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
1-155	$(CH_2)_4$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
1-156	$CH(CH_3)$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
1-157	$CH(CH_3)CH_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
1-158	$CH_2CH(CH_3)$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
1-159	$C(CH_3)_2CH_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
1-160	$CH_2C(CH_3)_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
1-161	CH_2OCH_2	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
1-162	CH_2SCH_2	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
1-163	CH_2NHCH_2	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
1-164	$CH_2O(CH_2)_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
1-165	$CH_2S(CH_2)_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
1-166	$CH_2NH(CH_2)_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
1-167	$CH_2N(CH_3)(CH_2)_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
1-168	$(CH_2)_2$	OH	H	Me
1-169	$(CH_2)_2$	OH	Me	Me
1-170	$(CH_2)_2$	OH	$CH \equiv CCH_2$	Me
1-171	$(CH_2)_2$	OH	H	CF_3
1-172	$(CH_2)_2$	OH	Me	CF_3

1-173	(CH ₂) ₂	OH	CH≡CCH ₂	CF ₃
1-174	(CH ₂) ₂	OH	H	Bu
1-175	(CH ₂) ₂	OH	Me	Bu
1-176	(CH ₂) ₂	OH	CH≡CCH ₂	Bu
1-177	(CH ₂) ₂	OH	H	Ph
1-178	(CH ₂) ₂	OH	Me	Ph
1-179	(CH ₂) ₂	OH	CH≡CCH ₂	Ph
1-180	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Cl-Ph
1-181	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-F-Ph
1-182	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-Cl-Ph
1-183	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	2,4-diF-Ph
1-184	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Py
1-185	(CH ₂) ₂	NHOH	CH≡CCH ₂	4-Cl-Ph
1-186	(CH ₂) ₂	NHOH	CH≡CCH ₂	4-F-Ph
1-187	(CH ₂) ₂	NHOH	CH≡CCH ₂	4-MeO-Ph
1-188	(CH ₂) ₂	NHOH	CH≡CCH ₂	2,4-diF-Ph
1-189	(CH ₂) ₂	NHOH	CH≡CCH ₂	4-Py

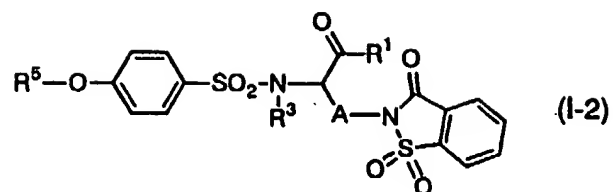


表 2

化合物 番 号	A	R ¹	R ³	R ⁵
2-1	CH ₂	NHOH	H	Me
2-2	(CH ₂) ₂	NHOH	H	Me
2-3	(CH ₂) ₃	NHOH	H	Me
2-4	(CH ₂) ₄	NHOH	H	Me
2-5	CH ₂ O(CH ₂) ₂	NHOH	H	Me
2-6	CH ₂ S(CH ₂) ₂	NHOH	H	Me
2-7	CH ₂ NH(CH ₂) ₂	NHOH	H	Me
2-8	CH ₂	NHOH	H	Ph
2-9	(CH ₂) ₂	NHOH	H	Ph
2-10	(CH ₂) ₃	NHOH	H	Ph
2-11	(CH ₂) ₄	NHOH	H	Ph
2-12	CH(CH ₃)	NHOH	H	Ph
2-13	CH(CH ₃)CH ₂	NHOH	H	Ph
2-14	CH ₂ CH(CH ₃)	NHOH	H	Ph
2-15	C(CH ₃) ₂ CH ₂	NHOH	H	Ph
2-16	CH ₂ C(CH ₃) ₂	NHOH	H	Ph
2-17	CH ₂ OCH ₂	NHOH	H	Ph
2-18	CH ₂ SCH ₂	NHOH	H	Ph
2-19	CH ₂ NHCH ₂	NHOH	H	Ph
2-20	CH ₂ O(CH ₂) ₂	NHOH	H	Ph

2-21	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	H	Ph
2-22	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	H	Ph
2-23	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	H	Ph
2-24	CH_2	NHOH	Me	Ph
2-25	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	Ph
2-26	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	Me	Ph
2-27	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	Me	Ph
2-28	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Me	Ph
2-29	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	Me	Ph
2-30	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Me	Ph
2-31	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	Me	Ph
2-32	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	Me	Ph
2-33	CH_2OCH_2	NHOH	Me	Ph
2-34	CH_2SCH_2	NHOH	Me	Ph
2-35	CH_2NHCH_2	NHOH	Me	Ph
2-36	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	Ph
2-37	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	Ph
2-38	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	Ph
2-39	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	Ph
2-40	CH_2	NHOH	Et	Ph
2-41	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Et	Ph
2-42	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	Et	Ph
2-43	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	Et	Ph
2-44	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Et	Ph
2-45	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	Et	Ph
2-46	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Et	Ph

2-47	$C(CH_3)_2CH_2$	NHOH	Et	Ph
2-48	$CH_2C(CH_3)_2$	NHOH	Et	Ph
2-49	CH_2OCH_2	NHOH	Et	Ph
2-50	CH_2SCH_2	NHOH	Et	Ph
2-51	CH_2NHCH_2	NHOH	Et	Ph
2-52	$CH_2O(CH_2)_2$	NHOH	Et	Ph
2-53	$CH_2S(CH_2)_2$	NHOH	Et	Ph
2-54	$CH_2NH(CH_2)_2$	NHOH	Et	Ph
2-55	$CH_2N(CH_3)(CH_2)_2$	NHOH	Et	Ph
2-56	CH_2	NHOH	Pr	Ph
2-57	$(CH_2)_2$	NHOH	Pr	Ph
2-58	$(CH_2)_3$	NHOH	Pr	Ph
2-59	$(CH_2)_4$	NHOH	Pr	Ph
2-60	$CH(CH_3)$	NHOH	Pr	Ph
2-61	$CH(CH_3)CH_2$	NHOH	Pr	Ph
2-62	$CH_2CH(CH_3)$	NHOH	Pr	Ph
2-63	$C(CH_3)_2CH_2$	NHOH	Pr	Ph
2-64	$CH_2C(CH_3)_2$	NHOH	Pr	Ph
2-65	CH_2OCH_2	NHOH	Pr	Ph
2-66	CH_2SCH_2	NHOH	Pr	Ph
2-67	CH_2NHCH_2	NHOH	Pr	Ph
2-68	CH_2	NHOH	i-Pr	Ph
2-69	$(CH_2)_2$	NHOH	i-Pr	Ph
2-70	$(CH_2)_3$	NHOH	i-Pr	Ph
2-71	$(CH_2)_4$	NHOH	i-Pr	Ph
2-72	CH_2	NHOH	$CH_2=CHCH_2$	Ph

2-73	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
2-74	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
2-75	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
2-76	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
2-77	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
2-78	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
2-79	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
2-80	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
2-81	CH_2OCH_2	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
2-82	CH_2SCH_2	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
2-83	CH_2NHCH_2	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
2-84	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
2-85	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
2-86	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
2-87	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
2-88	CH_2	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-89	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-90	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-91	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-92	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-93	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-94	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-95	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-96	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-97	CH_2OCH_2	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-98	CH_2SCH_2	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph

2-99	CH_2NHCH_2	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-100	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-101	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-102	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-103	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-104	CH_2	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-105	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-106	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-107	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-108	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-109	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-110	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-111	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-112	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-113	CH_2OCH_2	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-114	CH_2SCH_2	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-115	CH_2NHCH_2	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-116	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-117	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-118	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-119	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-120	CH_2	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-121	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-122	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-123	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-124	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph

2-125	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-126	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-127	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-128	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-129	CH_2OCH_2	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-130	CH_2SCH_2	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-131	CH_2NHCH_3	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-132	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-133	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-134	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-135	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-136	CH_2	NHOH	Bn	Ph
2-137	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Bn	Ph
2-138	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	Bn	Ph
2-139	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	Bn	Ph
2-140	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Bn	Ph
2-141	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	Bn	Ph
2-142	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Bn	Ph
2-143	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	Bn	Ph
2-144	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	Bn	Ph
2-145	CH_2OCH_2	NHOH	Bn	Ph
2-146	CH_2SCH_2	NHOH	Bn	Ph
2-147	CH_2NHCH_2	NHOH	Bn	Ph
2-148	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Bn	Ph
2-149	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Bn	Ph
2-150	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Bn	Ph

2-151	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Bn	Ph
2-152	CH_2	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
2-153	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
2-154	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
2-155	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
2-156	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
2-157	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
2-158	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
2-159	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
2-160	$\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
2-161	CH_2OCH_2	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
2-162	CH_2SCH_2	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
2-163	CH_2NHCH_3	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
2-164	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
2-165	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
2-166	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
2-167	$\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
2-168	$(\text{CH}_2)_2$	OH	H	Me
2-169	$(\text{CH}_2)_2$	OH	Me	Me
2-170	$(\text{CH}_2)_2$	OH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Me
2-171	$(\text{CH}_2)_2$	OH	H	CF_3
2-172	$(\text{CH}_2)_2$	OH	Me	CF_3
2-173	$(\text{CH}_2)_2$	OH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	CF_3
2-174	$(\text{CH}_2)_2$	OH	H	Bu
2-175	$(\text{CH}_2)_2$	OH	Me	Bu
2-176	$(\text{CH}_2)_2$	OH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Bu

2-177	$(\text{CH}_2)_2$	OH	H	Ph
2-178	$(\text{CH}_2)_2$	OH	Me	Ph
2-179	$(\text{CH}_2)_2$	OH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
2-180	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	4-Cl-Ph
2-181	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	4-F-Ph
2-182	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	4-MeO-Ph
2-183	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	2,4-diF-Ph
2-184	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	4-Py
2-185	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	4-Cl-Ph
2-186	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	4-F-Ph
2-187	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	4-MeO-Ph
2-188	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	2,4-diF-Ph
2-189	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	4-Py

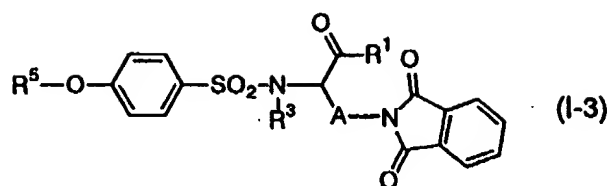


表 3

化合物 番 号	A	R ¹	R ³	R ⁵
3-1	CH ₂	NHOH	H	Me
3-2	(CH ₂) ₂	NHOH	H	Me
3-3	(CH ₂) ₃	NHOH	H	Me
3-4	(CH ₂) ₄	NHOH	H	Me
3-5	(CH ₂) ₂	NHOH	(4-Cl-Ph)-C≡CCH ₂	Me
3-6	CH ₂ S(CH ₂) ₂	NHOH	H	Me
3-7	(CH ₂) ₂	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Me
3-8	(CH ₂) ₂	NHOH	3-Py-CH ₂	Me
3-9	CH ₂	NHOH	H	Ph
3-10	(CH ₂) ₂	NHOH	H	Ph
3-11	(CH ₂) ₃	NHOH	H	Ph
3-12	(CH ₂) ₄	NHOH	H	Ph
3-13	CH(CH ₃)	NHOH	H	Ph
3-14	CH(CH ₃)CH ₂	NHOH	H	Ph
3-15	CH ₂ CH(CH ₃)	NHOH	H	Ph
3-16	C(CH ₃) ₂ CH ₂	NHOH	H	Ph
3-17	CH ₂ C(CH ₃) ₂	NHOH	H	Ph
3-18	CH ₂ OCH ₂	NHOH	H	Ph
3-19	CH ₂ SCH ₂	NHOH	H	Ph
3-20	CH ₂ NHCH ₂	NHOH	H	Ph

3-21	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_1$	NHOH	H	Ph
3-22	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_1$	NHOH	H	Ph
3-23	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_1$	NHOH	H	Ph
3-24	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_1$	NHOH	H	Ph
3-25	CH_2	NHOH	Me	Ph
3-26	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	Ph
3-27	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	Me	Ph
3-28	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	Me	Ph
3-29	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Me	Ph
3-30	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	Me	Ph
3-31	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Me	Ph
3-32	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	Me	Ph
3-33	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	Me	Ph
3-34	CH_2OCH_2	NHOH	Me	Ph
3-35	CH_2SCH_2	NHOH	Me	Ph
3-36	CH_3NHCH_2	NHOH	Me	Ph
3-37	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	Ph
3-38	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	Ph
3-39	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	Ph
3-40	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	Ph
3-41	CH_2	NHOH	Et	Ph
3-42	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Et	Ph
3-43	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	Et	Ph
3-44	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	Et	Ph
3-45	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Et	Ph
3-46	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	Et	Ph

3-47	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Et	Ph
3-48	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	Et	Ph
3-49	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	Et	Ph
3-50	CH_2OCH_2	NHOH	Et	Ph
3-51	CH_2SCH_2	NHOH	Et	Ph
3-52	CH_2NHCH_2	NHOH	Et	Ph
3-53	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Et	Ph
3-54	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Et	Ph
3-55	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Et	Ph
3-56	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Et	Ph
3-57	CH_2	NHOH	Pr	Ph
3-58	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Pr	Ph
3-59	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	Pr	Ph
3-60	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	Pr	Ph
3-61	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Pr	Ph
3-62	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	Pr	Ph
3-63	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Pr	Ph
3-64	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	Pr	Ph
3-65	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	Pr	Ph
3-66	CH_2OCH_2	NHOH	Pr	Ph
3-67	CH_2SCH_2	NHOH	Pr	Ph
3-68	CH_2NHCH_2	NHOH	Pr	Ph
3-69	CH_2	NHOH	i-Pr	Ph
3-70	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	i-Pr	Ph
3-71	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	i-Pr	Ph
3-72	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	i-Pr	Ph

3-73	CH_2	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
3-74	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
3-75	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
3-76	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
3-77	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
3-78	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
3-79	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
3-80	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
3-81	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
3-82	CH_2OCH_2	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
3-83	CH_2SCH_2	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
3-84	CH_2NHCH_2	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
3-85	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
3-86	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
3-87	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
3-88	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
3-89	CH_2	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-90	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-91	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-92	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-93	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-94	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-95	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-96	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-97	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-98	CH_2OCH_2	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph

3-99	CH_2SCH_2	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-100	CH_2NHCH_2	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-101	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-102	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-103	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-104	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-105	CH_2	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-106	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-107	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-108	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-109	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-110	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-111	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-112	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-113	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-114	CH_2OCH_2	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-115	CH_2SCH_2	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-116	CH_2NHCH_2	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-117	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-118	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_3$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-119	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_3$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-120	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-121	CH_2	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-122	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-123	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-124	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph

3-125	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-126	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-127	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-128	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-129	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-130	CH_2OCH_2	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-131	CH_2SCH_2	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-132	CH_2NHCH_2	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-133	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-134	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-135	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-136	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$(4\text{-Cl-Ph})\text{-C}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-137	CH_2	NHOH	Bn	Ph
3-138	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Bn	Ph
3-139	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	Bn	Ph
3-140	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	Bn	Ph
3-141	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Bn	Ph
3-142	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	Bn	Ph
3-143	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Bn	Ph
3-144	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	Bn	Ph
3-145	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	Bn	Ph
3-146	CH_2OCH_2	NHOH	Bn	Ph
3-147	CH_2SCH_2	NHOH	Bn	Ph
3-148	CH_2NHCH_2	NHOH	Bn	Ph
3-149	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Bn	Ph
3-150	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Bn	Ph

3-151	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Bn	Ph
3-152	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Bn	Ph
3-153	CH_2	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
3-154	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
3-155	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
3-156	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
3-157	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
3-158	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
3-159	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
3-160	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
3-161	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
3-162	CH_2OCH_2	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
3-163	CH_2SCH_2	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
3-164	CH_2NHCH_2	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
3-165	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
3-166	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
3-167	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
3-168	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
3-169	$(\text{CH}_2)_3$	OH	H	Me
3-170	$(\text{CH}_2)_2$	OH	Me	Me
3-171	$(\text{CH}_2)_2$	OH	(4-Cl-Ph)-C \equiv CCH ₂	Me
3-172	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	H	CF ₃
3-173	$(\text{CH}_2)_2$	OH	Me	CF ₃
3-174	$(\text{CH}_2)_2$	OH	CH \equiv CCH ₂	CF ₃
3-175	$(\text{CH}_2)_2$	OH	H	Bu
3-176	$(\text{CH}_2)_2$	OH	Me	Bu

3-177	$(\text{CH}_2)_2$	OH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Bu
3-178	$(\text{CH}_2)_2$	OH	H	Ph
3-179	$(\text{CH}_2)_2$	OH	Me	Ph
3-180	$(\text{CH}_2)_2$	OH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
3-181	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	4-Cl-Ph
3-182	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	4-F-Ph
3-183	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	3-Cl-Ph
3-184	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	3-F-Ph
3-185	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	H	4-Py
3-186	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	4-Cl-Ph
3-187	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	4-F-Ph
3-188	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	4-MeO-Ph
3-189	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	2,4-diF-Ph
3-190	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	4-Py
3-191	$(\text{CH}_2)_2$	OH	3-Py- CH_2	Me
3-192	$(\text{CH}_2)_2$	OH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Me
3-193	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	c-Pr	Ph

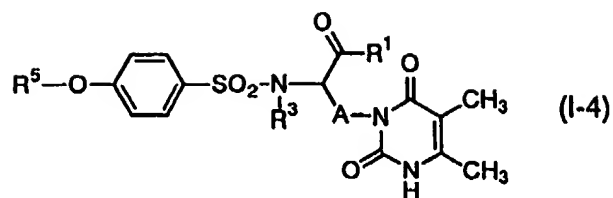


表 4

化合物 番 号	A	R ¹	R ³	R ⁵
4-1	CH ₂	NHOH	H	Me
4-2	(CH ₂) ₂	NHOH	H	Me
4-3	(CH ₂) ₃	NHOH	H	Me
4-4	(CH ₂) ₄	NHOH	H	Me
4-5	CH ₂ O(CH ₂) ₂	NHOH	H	Me
4-6	CH ₂ S(CH ₂) ₂	NHOH	H	Me
4-7	CH ₂ NH(CH ₂) ₂	NHOH	H	Me
4-8	CH ₂	NHOH	H	Ph
4-9	(CH ₂) ₂	NHOH	H	Ph
4-10	(CH ₂) ₃	NHOH	H	Ph
4-11	(CH ₂) ₄	NHOH	H	Ph
4-12	CH(CH ₃)	NHOH	H	Ph
4-13	CH(CH ₃)CH ₂	NHOH	H	Ph
4-14	CH ₂ CH(CH ₃)	NHOH	H	Ph
4-15	C(CH ₃) ₂ CH ₂	NHOH	H	Ph
4-16	CH ₂ C(CH ₃) ₂	NHOH	H	Ph
4-17	CH ₂ OCH ₂	NHOH	H	Ph
4-18	CH ₂ SCH ₂	NHOH	H	Ph
4-19	CH ₂ NHCH ₂	NHOH	H	Ph
4-20	CH ₂ O(CH ₂) ₂	NHOH	H	Ph

4-21	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	H	Ph
4-22	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	H	Ph
4-23	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	H	Ph
4-24	CH_3	NHOH	Me	Ph
4-25	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	Ph
4-26	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	Me	Ph
4-27	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	Me	Ph
4-28	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Me	Ph
4-29	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	Me	Ph
4-30	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Me	Ph
4-31	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	Me	Ph
4-32	$\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	Me	Ph
4-33	CH_2OCH_2	NHOH	Me	Ph
4-34	CH_2SCH_2	NHOH	Me	Ph
4-35	CH_2NHCH_2	NHOH	Me	Ph
4-36	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	Ph
4-37	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	Ph
4-38	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	Ph
4-39	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	Ph
4-40	CH_3	NHOH	Et	Ph
4-41	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Et	Ph
4-42	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	Et	Ph
4-43	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	Et	Ph
4-44	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Et	Ph
4-45	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	Et	Ph
4-46	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Et	Ph

4-47	$C(CH_3)_2CH_2$	NHOH	Et	Ph
4-48	$CH_2C(CH_3)_2$	NHOH	Et	Ph
4-49	CH_2OCH_2	NHOH	Et	Ph
4-50	CH_2SCH_2	NHOH	Et	Ph
4-51	CH_2NHCH_2	NHOH	Et	Ph
4-52	$CH_2O(CH_2)_2$	NHOH	Et	Ph
4-53	$CH_2S(CH_2)_2$	NHOH	Et	Ph
4-54	$CH_2NH(CH_2)_2$	NHOH	Et	Ph
4-55	$CH_2N(CH_3)(CH_2)_2$	NHOH	Et	Ph
4-56	CH_2	NHOH	Pr	Ph
4-57	$(CH_2)_2$	NHOH	Pr	Ph
4-58	$(CH_2)_3$	NHOH	Pr	Ph
4-59	$(CH_2)_4$	NHOH	Pr	Ph
4-60	$CH(CH_3)$	NHOH	Pr	Ph
4-61	$CH(CH_3)CH_2$	NHOH	Pr	Ph
4-62	$CH_2CH(CH_3)$	NHOH	Pr	Ph
4-63	$C(CH_3)_2CH_2$	NHOH	Pr	Ph
4-64	$CH_2C(CH_3)_2$	NHOH	Pr	Ph
4-65	CH_2OCH_2	NHOH	Pr	Ph
4-66	CH_2SCH_2	NHOH	Pr	Ph
4-67	CH_2NHCH_2	NHOH	Pr	Ph
4-68	CH_2	NHOH	i-Pr	Ph
4-69	$(CH_2)_2$	NHOH	i-Pr	Ph
4-70	$(CH_2)_3$	NHOH	i-Pr	Ph
4-71	$(CH_2)_4$	NHOH	i-Pr	Ph
4-72	CH_2	NHOH	$CH_2=CHCH_2$	Ph

4-73	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
4-74	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
4-75	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
4-76	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
4-77	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
4-78	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
4-79	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
4-80	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
4-81	CH_2OCH_2	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
4-82	CH_2SCH_2	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
4-83	CH_2NHCH_2	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
4-84	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
4-85	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
4-86	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
4-87	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph
4-88	CH_3	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-89	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-90	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-91	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-92	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-93	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-94	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-95	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-96	$\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-97	CH_3OCH_2	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-98	CH_3SCH_2	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph

4-99	CH_2NHCH_2	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-100	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-101	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-102	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-103	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-104	CH_2	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-105	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-106	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-107	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-108	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-109	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-110	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-111	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-112	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-113	CH_2OCH_2	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-114	CH_2SCH_2	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-115	CH_2NHCH_2	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-116	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-117	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-118	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-119	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-120	CH_2	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-121	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-122	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-123	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-124	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph

4-125	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-126	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-127	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-128	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-129	CH_2OCH_2	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-130	CH_2SCH_2	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-131	CH_2NHCH_2	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-132	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-133	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-134	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-135	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph
4-136	CH_2	NHOH	Bn	Ph
4-137	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Bn	Ph
4-138	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	Bn	Ph
4-139	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	Bn	Ph
4-140	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Bn	Ph
4-141	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	Bn	Ph
4-142	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Bn	Ph
4-143	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	Bn	Ph
4-144	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	Bn	Ph
4-145	CH_2OCH_2	NHOH	Bn	Ph
4-146	CH_2SCH_2	NHOH	Bn	Ph
4-147	CH_2NHCH_2	NHOH	Bn	Ph
4-148	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Bn	Ph
4-149	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Bn	Ph
4-150	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Bn	Ph

4-151	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Bn	Ph
4-152	CH_2	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
4-153	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
4-154	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
4-155	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
4-156	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
4-157	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
4-158	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
4-159	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
4-160	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
4-161	CH_2OCH_2	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
4-162	CH_2SCH_2	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
4-163	CH_2NHCH_2	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
4-164	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
4-165	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
4-166	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
4-167	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph
4-168	$(\text{CH}_2)_2$	OH	H	Me
4-169	$(\text{CH}_2)_2$	OH	Me	Me
4-170	$(\text{CH}_2)_2$	OH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Me
4-171	$(\text{CH}_2)_2$	OH	H	CF_3
4-172	$(\text{CH}_2)_2$	OH	Me	CF_3
4-173	$(\text{CH}_2)_2$	OH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	CF_3
4-174	$(\text{CH}_2)_2$	OH	H	Bu
4-175	$(\text{CH}_2)_2$	OH	Me	Bu
4-176	$(\text{CH}_2)_2$	OH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Bu

4-177	(CH ₂) ₂	OH	H	Ph
4-178	(CH ₂) ₂	OH	Me	Ph
4-179	(CH ₂) ₂	OH	CH≡CCH ₂	Ph
4-180	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Cl-Ph
4-181	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-F-Ph
4-182	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-MeO-Ph
4-183	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	2,4-diF-Ph
4-184	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Py
4-185	(CH ₂) ₂	NHOH	CH≡CCH ₂	4-Cl-Ph
4-186	(CH ₂) ₂	NHOH	CH≡CCH ₂	4-F-Ph
4-187	(CH ₂) ₂	NHOH	CH≡CCH ₂	4-MeO-Ph
4-188	(CH ₂) ₂	NHOH	CH≡CCH ₂	2,4-diF-Ph
4-189	(CH ₂) ₂	NHOH	CH≡CCH ₂	4-Py

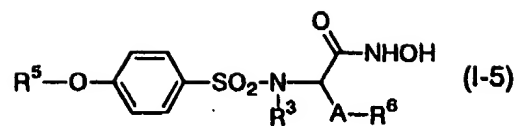


表 5

化合物 番 号	A	R ³	R ⁵	R ⁶
5-1	(CH ₂) ₂	Me	Ph	置 1
5-2	(CH ₂) ₂	CH≡CCH ₂	Ph	置 1
5-3	(CH ₂) ₂	Me	Ph	置 2
5-4	(CH ₂) ₂	CH≡CCH ₂	Ph	置 2
5-5	(CH ₂) ₂	Me	Ph	置 3
5-6	(CH ₂) ₂	CH≡CCH ₂	Ph	置 3
5-7	(CH ₂) ₂	Me	Ph	置 4
5-8	(CH ₂) ₂	CH≡CCH ₂	Ph	置 4
5-9	(CH ₂) ₂	Me	Ph	置 5
5-10	(CH ₂) ₂	CH≡CCH ₂	Ph	置 5
5-11	(CH ₂) ₂	Me	Ph	置 6
5-12	(CH ₂) ₂	CH≡CCH ₂	Ph	置 6
5-13	(CH ₂) ₂	Me	Ph	置 7
5-14	(CH ₂) ₂	CH≡CCH ₂	Ph	置 7
5-15	(CH ₂) ₂	Me	Ph	置 8
5-16	(CH ₂) ₂	CH≡CCH ₂	Ph	置 8
5-17	(CH ₂) ₂	Me	Ph	置 9
5-18	(CH ₂) ₂	CH≡CCH ₂	Ph	置 9
5-19	(CH ₂) ₂	Me	Ph	置 10
5-20	(CH ₂) ₂	CH≡CCH ₂	Ph	置 10
5-21	(CH ₂) ₂	Me	Ph	置 11

5-22	$(\text{CH}_2)_2$	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	置 11
5-23	$(\text{CH}_2)_2$	Me	Ph	置 12
5-24	$(\text{CH}_2)_2$	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	置 12
5-25	$(\text{CH}_2)_2$	Me	Ph	置 13
5-26	$(\text{CH}_2)_2$	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	置 13
5-27	$(\text{CH}_2)_2$	Me	Ph	置 14
5-28	$(\text{CH}_2)_3$	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	置 14
5-29	$(\text{CH}_2)_2$	Me	Ph	置 15
5-30	$(\text{CH}_2)_2$	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	置 15
5-31	$(\text{CH}_2)_2$	Me	Ph	置 16
5-32	$(\text{CH}_2)_2$	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	置 16
5-33	$(\text{CH}_2)_3$	Me	Ph	置 17
5-34	$(\text{CH}_2)_2$	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	置 17
5-35	$(\text{CH}_2)_2$	Me	Ph	置 18
5-36	$(\text{CH}_2)_2$	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	置 18
5-37	$(\text{CH}_2)_2$	Me	Ph	置 19
5-38	$(\text{CH}_2)_3$	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	置 19
5-39	$(\text{CH}_2)_2$	Me	Ph	置 20
5-40	$(\text{CH}_2)_2$	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	置 20
5-41	$(\text{CH}_2)_2$	Me	Ph	置 21
5-42	$(\text{CH}_2)_2$	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	置 21
5-43	$(\text{CH}_2)_2$	H	Me	置 15
5-44	$(\text{CH}_2)_2$	Me	Ph	置 22
5-45	$(\text{CH}_2)_2$	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	置 22
5-46	$(\text{CH}_2)_2$	Me	Ph	置 23
5-47	$(\text{CH}_2)_2$	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	置 23

5-48	$(\text{CH}_2)_2$	Me	Ph	置 24
5-49	$(\text{CH}_2)_2$	$\text{CH} \equiv \text{CCH}_2$	Ph	置 24
5-50	$(\text{CH}_2)_2$	Me	Ph	置 25
5-51	$(\text{CH}_2)_2$	$\text{CH} \equiv \text{CCH}_2$	Ph	置 25
5-52	$(\text{CH}_2)_2$	Me	Ph	置 26
5-53	$(\text{CH}_2)_2$	$\text{CH} \equiv \text{CCH}_2$	Ph	置 26
5-54	$(\text{CH}_2)_2$	Me	Ph	置 27
5-55	$(\text{CH}_2)_2$	$\text{CH} \equiv \text{CCH}_2$	Ph	置 27
5-56	$(\text{CH}_2)_2$	Me	Ph	置 28
5-57	$(\text{CH}_2)_2$	$\text{CH} \equiv \text{CCH}_2$	Ph	置 28
5-58	$(\text{CH}_2)_2$	Me	Ph	置 29
5-59	$(\text{CH}_2)_2$	$\text{CH} \equiv \text{CCH}_2$	Ph	置 29
5-60	$(\text{CH}_2)_2$	Me	Ph	置 30
5-61	$(\text{CH}_2)_2$	$\text{CH} \equiv \text{CCH}_2$	Ph	置 30
5-62	$(\text{CH}_2)_2$	Me	Ph	置 31
5-63	$(\text{CH}_2)_2$	$\text{CH} \equiv \text{CCH}_2$	Ph	置 31
5-64	$(\text{CH}_2)_2$	Me	Ph	置 32
5-65	$(\text{CH}_2)_2$	$\text{CH} \equiv \text{CCH}_2$	Ph	置 32
5-66	$(\text{CH}_2)_2$	Me	Ph	置 33
5-67	$(\text{CH}_2)_2$	$\text{CH} \equiv \text{CCH}_2$	Ph	置 33
5-68	$(\text{CH}_2)_2$	Me	Ph	置 34
5-69	$(\text{CH}_2)_2$	$\text{CH} \equiv \text{CCH}_2$	Ph	置 34
5-70	$(\text{CH}_2)_2$	Me	Ph	置 35
5-71	$(\text{CH}_2)_2$	$\text{CH} \equiv \text{CCH}_2$	Ph	置 35
5-72	$(\text{CH}_2)_2$	Me	Ph	置 36
5-73	$(\text{CH}_2)_2$	$\text{CH} \equiv \text{CCH}_2$	Ph	置 36

5-74	(CH ₂) ₂	Me	Ph	置 37
5-75	(CH ₂) ₂	CH≡CCH ₂	Ph	置 37
5-76	(CH ₂) ₂	Me	Ph	置 38
5-77	(CH ₂) ₂	CH≡CCH ₂	Ph	置 38
5-78	(CH ₂) ₂	Me	Ph	置 39
5-79	(CH ₂) ₂	CH≡CCH ₂	Ph	置 39
5-80	(CH ₂) ₂	Me	Ph	置 40
5-81	(CH ₂) ₂	CH≡CCH ₂	Ph	置 40
5-82	(CH ₂) ₂	Me	Ph	置 41
5-83	(CH ₂) ₂	CH≡CCH ₂	Ph	置 41
5-84	(CH ₂) ₂	Me	Ph	置 42
5-85	(CH ₂) ₂	CH≡CCH ₂	Ph	置 42
5-86	(CH ₂) ₂	Me	Ph	置 43
5-87	(CH ₂) ₂	CH≡CCH ₂	Ph	置 43
5-88	(CH ₂) ₂	Me	Ph	置 44
5-89	(CH ₂) ₂	CH≡CCH ₂	Ph	置 44
5-90	(CH ₂) ₂	Me	Ph	置 45
5-91	(CH ₂) ₂	CH≡CCH ₂	Ph	置 45
5-92	(CH ₂) ₂	Me	Ph	置 45
5-93	(CH ₂) ₂	Me	Ph	置 45
5-94	(CH ₂) ₂	Me	Ph	置 45
5-95	(CH ₂) ₂	Me	Ph	置 45
5-96	(CH ₂) ₂	Me	Ph	置 45
5-97	(CH ₂) ₂	Me	Ph	置 45
5-98	(CH ₂) ₂	Me	4-Py	置 45
5-99	(CH ₂) ₂	Me	3-Cl-Ph	置 45

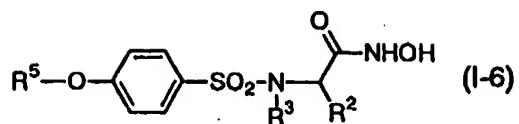


表 6

化合物 番 号	R ²	R ³	R ⁵
6-1	Me	CH≡CCH ₂	Ph
6-2	Et	CH≡CCH ₂	Ph
6-3	Pr	CH≡CCH ₂	Ph
6-4	i-Pr	CH≡CCH ₂	Ph
6-5	Bu	CH≡CCH ₂	Ph
6-6	s-Bu	CH≡CCH ₂	Ph
6-7	i-Bu	CH≡CCH ₂	Ph
6-8	t-Bu	CH≡CCH ₂	Ph
6-9	Bn	CH≡CCH ₂	Ph
6-10	PhOCH ₂ -	CH≡CCH ₂	Ph
6-11	PhSCH ₂ -	CH≡CCH ₂	Ph
6-12	(2-Thie)SCH ₂ -	CH≡CCH ₂	Ph
6-13	Me	MeC≡CCH ₂	Ph
6-14	Et	MeC≡CCH ₂	Ph
6-15	Pr	MeC≡CCH ₂	Ph
6-16	i-Pr	MeC≡CCH ₂	Ph
6-17	Bu	MeC≡CCH ₂	Ph
6-18	s-Bu	MeC≡CCH ₂	Ph
6-19	i-Bu	MeC≡CCH ₂	Ph
6-20	t-Bu	MeC≡CCH ₂	Ph
6-21	Bn	MeC≡CCH ₂	Ph

6-22	PhOCH ₂ -	MeC≡CCH ₂	Ph
6-23	PhSCH ₂ -	MeC≡CCH ₂	Ph
6-24	(2-Thie)SCH ₂ -	MeC≡CCH ₂	Ph
6-25	i-Pr	(4-Cl-Ph)-C≡CCH ₂	Me
6-26	i-Pr	(4-Cl-Ph)-C≡CCH ₂	Ph
6-27	Me	(4-Cl-Ph)-C≡CCH ₂	Me

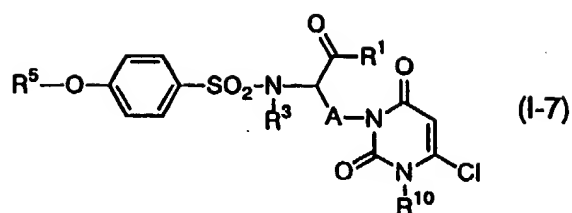


表 7

化合物 番 号	A	R ¹	R ³	R ⁵	R ¹⁰
7-1	CH ₂	NHOH	H	Me	H
7-2	(CH ₂) ₂	NHOH	H	Me	H
7-3	(CH ₂) ₃	NHOH	H	Me	H
7-4	(CH ₂) ₄	NHOH	H	Me	H
7-5	(CH ₂) ₂	NHOH	(4-Cl-Ph)-C≡CCH ₂	Me	H
7-6	CH ₂ S(CH ₂) ₂	NHOH	H	Me	H
7-7	(CH ₂) ₂	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Me	H
7-8	(CH ₂) ₂	NHOH	3-Py-CH ₂	Me	H
7-9	CH ₂	NHOH	H	Ph	H
7-10	(CH ₂) ₂	NHOH	H	Ph	H
7-11	(CH ₂) ₃	NHOH	H	Ph	H
7-12	(CH ₂) ₄	NHOH	H	Ph	H
7-13	CH(CH ₃)	NHOH	H	Ph	H
7-14	CH(CH ₃)CH ₂	NHOH	H	Ph	H
7-15	CH ₂ CH(CH ₃)	NHOH	H	Ph	H
7-16	C(CH ₃) ₂ CH ₂	NHOH	H	Ph	H
7-17	CH ₂ C(CH ₃) ₂	NHOH	H	Ph	H
7-18	CH ₂ OCH ₂	NHOH	H	Ph	H
7-19	CH ₂ SCH ₂	NHOH	H	Ph	H
7-20	CH ₂ NHCH ₂	NHOH	H	Ph	H

7-21	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	H	Ph	H
7-22	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	H	Ph	H
7-23	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	H	Ph	H
7-24	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	H	Ph	H
7-25	CH_2	NHOH	Me	Ph	H
7-26	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	4-Py	H
7-27	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	Me	Ph	H
7-28	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	Me	Ph	H
7-29	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Me	Ph	H
7-30	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	Me	Ph	H
7-31	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Me	Ph	H
7-32	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	Me	Ph	H
7-33	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	Me	Ph	H
7-34	CH_2OCH_2	NHOH	Me	Ph	H
7-35	CH_2SCH_2	NHOH	Me	Ph	H
7-36	CH_2NHCH_2	NHOH	Me	Ph	H
7-37	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	Ph	H
7-38	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	Ph	H
7-39	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	Ph	H
7-40	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	Ph	H
7-41	CH_2	NHOH	Et	Ph	H
7-42	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Et	Ph	H
7-43	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	Et	Ph	H
7-44	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	Et	Ph	H
7-45	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Et	Ph	H
7-46	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	Et	Ph	H

7-47	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Et	Ph	H
7-48	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	Et	Ph	H
7-49	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	Et	Ph	H
7-50	CH_2OCH_2	NHOH	Et	Ph	H
7-51	CH_2SCH_2	NHOH	Et	Ph	H
7-52	CH_2NHCH_2	NHOH	Et	Ph	H
7-53	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Et	Ph	H
7-54	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Et	Ph	H
7-55	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Et	Ph	H
7-56	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Et	Ph	H
7-57	CH_2	NHOH	Pr	Ph	H
7-58	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Pr	Ph	H
7-59	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	Pr	Ph	H
7-60	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	Pr	Ph	H
7-61	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Pr	Ph	H
7-62	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	Pr	Ph	H
7-63	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Pr	Ph	H
7-64	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	Pr	Ph	H
7-65	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	Pr	Ph	H
7-66	CH_2OCH_2	NHOH	Pr	Ph	H
7-67	CH_2SCH_2	NHOH	Pr	Ph	H
7-68	CH_2NHCH_2	NHOH	Pr	Ph	H
7-69	CH_2	NHOH	i-Pr	Ph	H
7-70	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	i-Pr	Ph	H
7-71	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	i-Pr	Ph	H
7-72	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	i-Pr	Ph	H

7-73	CH_2	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph	H
7-74	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph	H
7-75	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph	H
7-76	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph	H
7-77	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph	H
7-78	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph	H
7-79	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph	H
7-80	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph	H
7-81	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph	H
7-82	CH_2OCH_2	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph	H
7-83	CH_2SCH_2	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph	H
7-84	CH_2NHCH_2	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph	H
7-85	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph	H
7-86	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph	H
7-87	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph	H
7-88	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph	H
7-89	CH_2	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-90	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-91	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-92	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-93	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-94	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-95	$\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-96	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-97	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-98	CH_2OCH_2	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H

7-99	CH_2SCH_2	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-100	CH_2NHCH_2	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-101	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-102	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-103	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-104	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-105	CH_2	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-106	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-107	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-108	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-109	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-110	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-111	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-112	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-113	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-114	CH_2OCH_2	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-115	CH_2SCH_2	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-116	CH_2NHCH_2	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-117	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-118	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_3$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-119	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_3$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-120	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-121	CH_2	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-122	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-123	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-124	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H

7-125	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-126	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-127	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-128	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-129	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-130	CH_2OCH_2	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-131	CH_2SCH_2	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-132	CH_2NHCH_2	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-133	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-134	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-135	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-136	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$(4\text{-Cl-Ph})\text{-C}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
7-137	CH_2	NHOH	Bn	Ph	H
7-138	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Bn	Ph	H
7-139	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	Bn	Ph	H
7-140	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	Bn	Ph	H
7-141	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Bn	Ph	H
7-142	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	Bn	Ph	H
7-143	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Bn	Ph	H
7-144	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	Bn	Ph	H
7-145	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	Bn	Ph	H
7-146	CH_2OCH_2	NHOH	Bn	Ph	H
7-147	CH_2SCH_2	NHOH	Bn	Ph	H
7-148	CH_2NHCH_2	NHOH	Bn	Ph	H
7-149	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Bn	Ph	H
7-150	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Bn	Ph	H

7-151	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Bn	Ph	H
7-152	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Bn	Ph	H
7-153	CH_2	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph	H
7-154	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph	H
7-155	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph	H
7-156	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph	H
7-157	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph	H
7-158	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph	H
7-159	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph	H
7-160	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph	H
7-161	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph	H
7-162	CH_2OCH_2	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph	H
7-163	CH_2SCH_2	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph	H
7-164	CH_2NHCH_2	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph	H
7-165	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph	H
7-166	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph	H
7-167	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph	H
7-168	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph	H
7-169	$(\text{CH}_2)_2$	OH	H	Me	H
7-170	$(\text{CH}_2)_2$	OH	Me	Me	H
7-171	$(\text{CH}_2)_2$	OH	(4-Cl-Ph)-C \equiv CCH ₂	Me	H
7-172	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	H	CF ₃	H
7-173	$(\text{CH}_2)_2$	OH	Me	CF ₃	H
7-174	$(\text{CH}_2)_2$	OH	CH \equiv CCH ₂	CF ₃	H
7-175	$(\text{CH}_2)_2$	OH	H	Bu	H
7-176	$(\text{CH}_2)_2$	OH	Me	Bu	H

7-177	(CH ₂) ₂	OH	CH≡CCH ₂	Bu	H
7-178	(CH ₂) ₂	OH	H	Ph	H
7-179	(CH ₂) ₂	OH	Me	Ph	H
7-180	(CH ₂) ₂	OH	CH≡CCH ₂	Ph	H
7-181	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Cl-Ph	H
7-182	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-F-Ph	H
7-183	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-MeO-Ph	H
7-184	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	2,4-diF-Ph	H
7-185	(CH ₂) ₂	NHOH	H	4-Py	H
7-186	(CH ₂) ₂	NHOH	CH≡CCH ₂	4-Cl-Ph	H
7-187	(CH ₂) ₂	NHOH	CH≡CCH ₂	4-F-Ph	H
7-188	(CH ₂) ₂	NHOH	CH≡CCH ₂	4-MeO-Ph	H
7-189	(CH ₂) ₂	NHOH	CH≡CCH ₂	2,4-diF-Ph	H
7-190	(CH ₂) ₂	NHOH	CH≡CCH ₂	4-Py	H
7-191	(CH ₂) ₂	OH	3-Py-CH ₂	Me	H
7-192	(CH ₂) ₂	OH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Me	H
7-193	(CH ₂) ₂	NHOH	Et	4-Py	H
7-194	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-Cl-Ph	H
7-195	(CH ₂) ₂	NHOH	Et	3-Cl-Ph	H
7-196	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-F-Ph	H
7-197	(CH ₂) ₂	NHOH	Et	3-F-Ph	H
7-198	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3,4-diCl-Ph	H
7-199	(CH ₂) ₂	NHOH	Et	3,4-diCl-Ph	H
7-200	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3,4-diF-Ph	H
7-201	(CH ₂) ₂	NHOH	Et	3,4-diF-Ph	H
7-202	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-MeO-Ph	H

7-203	(CH ₂) ₂	NHOH	Et	3-MeO-Ph	H
7-204	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-CN-Ph	H
7-205	(CH ₂) ₂	NHOH	Et	3-CN-Ph	H
7-206	(CH ₂) ₂	NHOH	CHF ₂	Ph	H
7-207	(CH ₂) ₂	NHOH	CF ₃	Ph	H
7-208	(CH ₂) ₂	NHOH	c-Pr	Ph	H
7-209	(CH ₂) ₂	NHOH	c-Pn	Ph	H
7-210	(CH ₂) ₂	NHOH	c-Hx	Ph	H
7-211	C(CH ₃) ₂ CH ₂	NHOH	Me	Ph	H
7-212	(CH ₂) ₃	NHOH	Me	Ph	Me
7-213	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	Et
7-214	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	Pr
7-215	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	i-Pr
7-216	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	Bu
7-217	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-Cl-Ph	Me
7-218	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-F-Ph	Me
7-219	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Cl-Ph	Me
7-220	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-F-Ph	Me
7-221	(CH ₂) ₂	NHOH	Et	Ph	Me
7-222	(CH ₂) ₂	OH	Me	Ph	Me

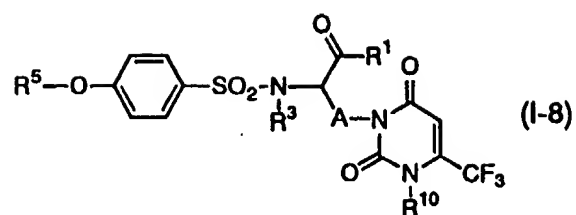


表 8

化合物 番 号	A	R ¹	R ³	R ⁵	R ¹⁰
8-1	CH ₂	NHOH	H	Me	H
8-2	(CH ₂) ₂	NHOH	H	Me	H
8-3	(CH ₂) ₃	NHOH	H	Me	H
8-4	(CH ₂) ₄	NHOH	H	Me	H
8-5	(CH ₂) ₂	NHOH	(4-Cl-Ph)-C≡CCH ₂	Me	H
8-6	CH ₂ S(CH ₂) ₂	NHOH	H	Me	H
8-7	(CH ₂) ₂	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Me	H
8-8	(CH ₂) ₂	NHOH	3-Py-CH ₂	Me	H
8-9	CH ₂	NHOH	H	Ph	H
8-10	(CH ₂) ₂	NHOH	H	Ph	H
8-11	(CH ₂) ₃	NHOH	H	Ph	H
8-12	(CH ₂) ₄	NHOH	H	Ph	H
8-13	CH(CH ₃)	NHOH	H	Ph	H
8-14	CH(CH ₃)CH ₂	NHOH	H	Ph	H
8-15	CH ₂ CH(CH ₃)	NHOH	H	Ph	H
8-16	C(CH ₃) ₂ CH ₂	NHOH	H	Ph	H
8-17	CH ₂ C(CH ₃) ₂	NHOH	H	Ph	H
8-18	CH ₂ OCH ₂	NHOH	H	Ph	H
8-19	CH ₂ SCH ₂	NHOH	H	Ph	H
8-20	CH ₂ NHCH ₂	NHOH	H	Ph	H

8-21	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	H	Ph	H
8-22	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	H	Ph	H
8-23	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	H	Ph	H
8-24	$\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	H	Ph	H
8-25	CH_2	NHOH	Me	Ph	H
8-26	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	4-Py	H
8-27	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	Me	Ph	H
8-28	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	Me	Ph	H
8-29	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Me	Ph	H
8-30	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	Me	Ph	H
8-31	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Me	Ph	H
8-32	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	Me	Ph	H
8-33	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	Me	Ph	H
8-34	CH_2OCH_2	NHOH	Me	Ph	H
8-35	CH_2SCH_2	NHOH	Me	Ph	H
8-36	CH_2NHCH_2	NHOH	Me	Ph	H
8-37	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	Ph	H
8-38	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	Ph	H
8-39	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	Ph	H
8-40	$\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Me	Ph	H
8-41	CH_2	NHOH	Et	Ph	H
8-42	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Et	Ph	H
8-43	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	Et	Ph	H
8-44	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	Et	Ph	H
8-45	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Et	Ph	H
8-46	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	Et	Ph	H

8-47	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Et	Ph	H
8-48	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	Et	Ph	H
8-49	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	Et	Ph	H
8-50	CH_2OCH_2	NHOH	Et	Ph	H
8-51	CH_2SCH_2	NHOH	Et	Ph	H
8-52	CH_2NHCH_2	NHOH	Et	Ph	H
8-53	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Et	Ph	H
8-54	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Et	Ph	H
8-55	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Et	Ph	H
8-56	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Et	Ph	H
8-57	CH_2	NHOH	Pr	Ph	H
8-58	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Pr	Ph	H
8-59	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	Pr	Ph	H
8-60	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	Pr	Ph	H
8-61	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Pr	Ph	H
8-62	$\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CH}_2$	NHOH	Pr	Ph	H
8-63	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Pr	Ph	H
8-64	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	Pr	Ph	H
8-65	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	Pr	Ph	H
8-66	CH_2OCH_2	NHOH	Pr	Ph	H
8-67	CH_2SCH_2	NHOH	Pr	Ph	H
8-68	CH_2NHCH_2	NHOH	Pr	Ph	H
8-69	CH_2	NHOH	i-Pr	Ph	H
8-70	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	i-Pr	Ph	H
8-71	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	i-Pr	Ph	H
8-72	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	i-Pr	Ph	H

8-73	CH_2	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph	H
8-74	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph	H
8-75	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph	H
8-76	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph	H
8-77	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph	H
8-78	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph	H
8-79	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph	H
8-80	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph	H
8-81	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph	H
8-82	CH_2OCH_2	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph	H
8-83	CH_2SCH_2	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph	H
8-84	CH_2NHCH_2	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph	H
8-85	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph	H
8-86	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph	H
8-87	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph	H
8-88	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$	Ph	H
8-89	CH_2	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-90	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-91	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-92	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-93	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-94	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-95	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-96	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-97	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-98	CH_2OCH_2	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H

8-99	CH_2SCH_3	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-100	CH_2NHCH_2	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-101	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-102	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-103	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-104	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-105	CH_2	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-106	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-107	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-108	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-109	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-110	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-111	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-112	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-113	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-114	CH_2OCH_2	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-115	CH_2SCH_2	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-116	CH_2NHCH_2	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-117	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-118	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-119	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-120	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{MeC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-121	CH_2	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-122	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-123	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-124	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H

8-125	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-126	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-127	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-128	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-129	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-130	CH_2OCH_2	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-131	CH_2SCH_2	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-132	CH_2NHCH_2	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-133	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-134	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-135	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-136	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	$(4\text{-Cl-Ph})\text{-C}\equiv\text{CCH}_2$	Ph	H
8-137	CH_2	NHOH	Bn	Ph	H
8-138	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Bn	Ph	H
8-139	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	Bn	Ph	H
8-140	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	Bn	Ph	H
8-141	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Bn	Ph	H
8-142	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	Bn	Ph	H
8-143	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	Bn	Ph	H
8-144	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	Bn	Ph	H
8-145	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	Bn	Ph	H
8-146	CH_2OCH_2	NHOH	Bn	Ph	H
8-147	CH_2SCH_2	NHOH	Bn	Ph	H
8-148	CH_2NHCH_2	NHOH	Bn	Ph	H
8-149	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Bn	Ph	H
8-150	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Bn	Ph	H

8-151	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	Bn	Ph	H
8-152	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	Bn	Ph	H
8-153	CH_2	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph	H
8-154	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph	H
8-155	$(\text{CH}_2)_3$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph	H
8-156	$(\text{CH}_2)_4$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph	H
8-157	$\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph	H
8-158	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph	H
8-159	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph	H
8-160	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph	H
8-161	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph	H
8-162	CH_2OCH_2	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph	H
8-163	CH_2SCH_2	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph	H
8-164	CH_2NHCH_2	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph	H
8-165	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph	H
8-166	$\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph	H
8-167	$\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph	H
8-168	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2$	NHOH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Ph	H
8-169	$(\text{CH}_2)_2$	OH	H	Me	H
8-170	$(\text{CH}_2)_2$	OH	Me	Me	H
8-171	$(\text{CH}_2)_2$	OH	(4-Cl-Ph)-C \equiv CCH ₃	Me	H
8-172	$(\text{CH}_2)_2$	NHOH	H	CF ₃	H
8-173	$(\text{CH}_2)_2$	OH	Me	CF ₃	H
8-174	$(\text{CH}_2)_2$	OH	CH \equiv CCH ₃	CF ₃	H
8-175	$(\text{CH}_2)_2$	OH	H	Bu	H
8-176	$(\text{CH}_2)_2$	OH	Me	Bu	H

8-177	(CH ₂) ₂	OH	CH≡CCH ₂	Bu	H
8-178	(CH ₂) ₂	OH	H	Ph	H
8-179	(CH ₂) ₂	OH	Me	Ph	H
8-180	(CH ₂) ₂	OH	CH≡CCH ₂	Ph	H
8-181	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Cl-Ph	H
8-182	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-F-Ph	H
8-183	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-MeO-Ph	H
8-184	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	2,4-diF-Ph	H
8-185	(CH ₂) ₂	NHOH	H	4-Py	H
8-186	(CH ₂) ₂	NHOH	CH≡CCH ₂	4-Cl-Ph	H
8-187	(CH ₂) ₂	NHOH	CH≡CCH ₂	4-F-Ph	H
8-188	(CH ₂) ₂	NHOH	CH≡CCH ₂	4-MeO-Ph	H
8-189	(CH ₂) ₂	NHOH	CH≡CCH ₂	2,4-diF-Ph	H
8-190	(CH ₂) ₂	NHOH	CH≡CCH ₂	4-Py	H
8-191	(CH ₂) ₂	OH	3-Py-CH ₂	Me	H
8-192	(CH ₂) ₂	OH	3-(4-Cl-Ph)Pr	Me	H
8-193	(CH ₂) ₂	NHOH	Et	4-Py	H
8-194	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-Cl-Ph	H
8-195	(CH ₂) ₂	NHOH	Et	3-Cl-Ph	H
8-196	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-F-Ph	H
8-197	(CH ₂) ₂	NHOH	Et	3-F-Ph	H
8-198	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3,4-diCl-Ph	H
8-199	(CH ₂) ₂	NHOH	Et	3,4-diCl-Ph	H
8-200	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3,4-diF-Ph	H
8-201	(CH ₂) ₂	NHOH	Et	3,4-diF-Ph	H
8-202	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-MeO-Ph	H

8-203	(CH ₂) ₂	NHOH	Et	3-MeO-Ph	H
8-204	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-CN-Ph	H
8-205	(CH ₂) ₂	NHOH	Et	3-CN-Ph	H
8-206	(CH ₂) ₂	NHOH	CHF ₂	Ph	H
8-207	(CH ₂) ₂	NHOH	CF ₃	Ph	H
8-208	(CH ₂) ₂	NHOH	c-Pr	Ph	H
8-209	(CH ₂) ₂	NHOH	c-Pn	Ph	H
8-210	(CH ₂) ₂	NHOH	c-Hx	Ph	H
8-211	C(CH ₃) ₂ CH ₂	NHOH	Me	Ph	H
8-212	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	Me
8-213	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	Et
8-214	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	Pr
8-215	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	i-Pr
8-216	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	Bu
8-217	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-Cl-Ph	Me
8-218	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-F-Ph	Me
8-219	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Cl-Ph	Me
8-220	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-F-Ph	Me
8-221	(CH ₂) ₂	NHOH	Et	Ph	Me

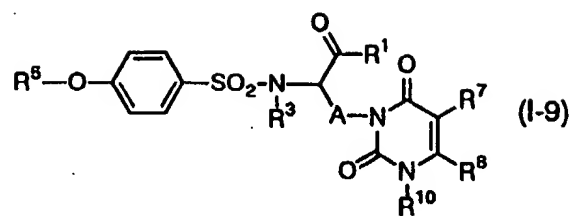


表 9

化合物 番 号	A	R ¹	R ³	R ⁵	R ⁷	R ⁸	R ¹⁰
9-1	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	H	NO ₂	H
9-2	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	H	CN	H
9-3	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	H	CHF ₂	H
9-4	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	H	SMe	H
9-5	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	H	S(O)Me	H
9-6	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	H	SO ₂ Me	H
9-7	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	H	OCF ₃	H
9-8	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	H	OCHF ₂	H
9-9	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	H	F	H
9-10	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	H	CO ₂ Et	H
9-11	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	F	F	H
9-12	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	F	Cl	H
9-13	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	F	CF ₃	H
9-14	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	Cl	F	H
9-15	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	Cl	Cl	H
9-16	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	Cl	CF ₃	H
9-17	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	Me	F	H
9-18	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	Me	Cl	H
9-19	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	Me	CF ₃	H
9-20	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-F-Ph	H	NO ₂	H

9-21	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-F-Ph	H	CN	H
9-22	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-F-Ph	H	CHF ₂	H
9-23	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-F-Ph	H	SMe	H
9-24	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-F-Ph	H	S(O)Me	H
9-25	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-F-Ph	H	SO ₂ Me	H
9-26	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-F-Ph	H	OCF ₃	H
9-27	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-F-Ph	H	OCHF ₂	H
9-28	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-F-Ph	H	F	H
9-29	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-F-Ph	H	CO ₂ Et	H
9-30	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-F-Ph	F	F	H
9-31	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-F-Ph	F	Cl	H
9-32	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-F-Ph	F	CF ₃	H
9-33	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-F-Ph	Cl	F	H
9-34	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-F-Ph	Cl	Cl	H
9-35	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-F-Ph	Cl	CF ₃	H
9-36	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-F-Ph	Me	F	H
9-37	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-F-Ph	Me	Cl	H
9-38	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-F-Ph	Me	CF ₃	H
9-39	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Cl-Ph	H	NO ₂	H
9-40	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Cl-Ph	H	CN	H
9-41	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Cl-Ph	H	CHF ₃	H
9-42	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Cl-Ph	H	SMe	H
9-43	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Cl-Ph	H	S(O)Me	H
9-44	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Cl-Ph	H	SO ₂ Me	H
9-45	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Cl-Ph	H	OCF ₃	H
9-46	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Cl-Ph	H	OCHF ₂	H

9-47	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Cl-Ph	H	F	H
9-48	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Cl-Ph	H	CO ₂ Et	H
9-49	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Cl-Ph	F	F	H
9-50	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Cl-Ph	F	Cl	H
9-51	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Cl-Ph	F	CF ₃	H
9-52	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Cl-Ph	Cl	F	H
9-53	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Cl-Ph	Cl	Cl	H
9-54	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Cl-Ph	Cl	CF ₃	H
9-55	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Cl-Ph	Me	F	H
9-56	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Cl-Ph	Me	Cl	H
9-57	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Cl-Ph	Me	CF ₃	H
9-58	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-F-Ph	H	NO ₂	H
9-59	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-F-Ph	H	CN	H
9-60	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-F-Ph	H	CHF ₂	H
9-61	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-F-Ph	H	SMe	H
9-62	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-F-Ph	H	S(O)Me	H
9-63	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-F-Ph	H	SO ₂ Me	H
9-64	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-F-Ph	H	OCF ₃	H
9-65	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-F-Ph	H	OCHF ₂	H
9-66	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-F-Ph	H	F	H
9-67	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-F-Ph	H	CO ₂ Et	H
9-68	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-F-Ph	F	F	H
9-69	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-F-Ph	F	Cl	H
9-70	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-F-Ph	F	CF ₃	H
9-71	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-F-Ph	Cl	F	H
9-72	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-F-Ph	Cl	Cl	H

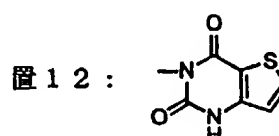
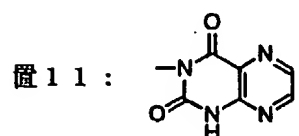
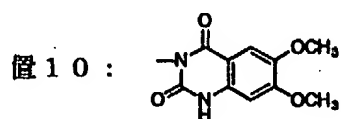
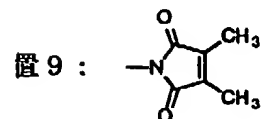
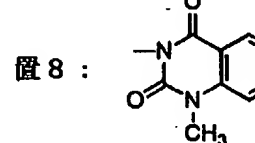
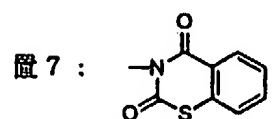
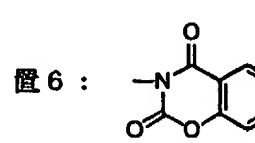
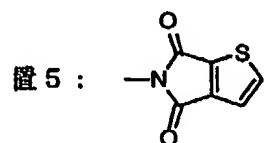
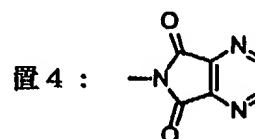
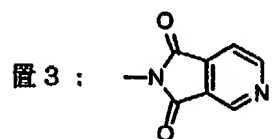
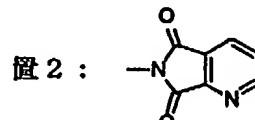
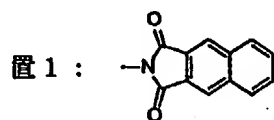
9-73	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-F-Ph	Cl	CF ₃	H
9-74	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-F-Ph	Me	F	H
9-75	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-F-Ph	Me	Cl	H
9-76	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-F-Ph	Me	CF ₃	H
9-77	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-Cl-Ph	H	NO ₂	H
9-78	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-Cl-Ph	H	CN	H
9-79	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-Cl-Ph	H	CHF ₂	H
9-80	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-Cl-Ph	H	SMe	H
9-81	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-Cl-Ph	H	S(O)Me	H
9-82	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-Cl-Ph	H	SO ₂ Me	H
9-83	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-Cl-Ph	H	OCF ₃	H
9-84	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-Cl-Ph	H	OCHF ₂	H
9-85	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-Cl-Ph	H	F	H
9-86	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-Cl-Ph	H	CO ₂ Et	H
9-87	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-Cl-Ph	F	F	H
9-88	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-Cl-Ph	F	Cl	H
9-89	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-Cl-Ph	F	CF ₃	H
9-90	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-Cl-Ph	Cl	F	H
9-91	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-Cl-Ph	Cl	Cl	H
9-92	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-Cl-Ph	Cl	CF ₃	H
9-93	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-Cl-Ph	Me	F	H
9-94	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-Cl-Ph	Me	Cl	H
9-95	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	3-Cl-Ph	Me	CF ₃	H
9-96	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Py	H	NO ₂	H
9-97	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Py	H	CN	H
9-98	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Py	H	CHF ₂	H

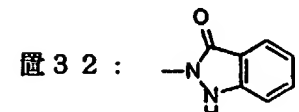
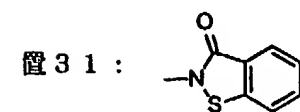
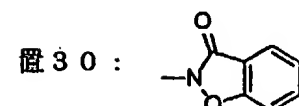
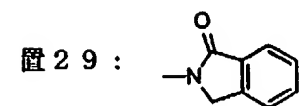
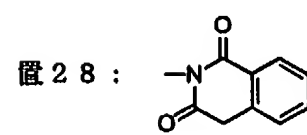
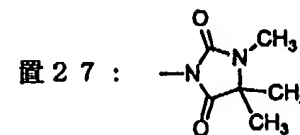
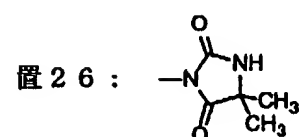
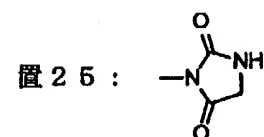
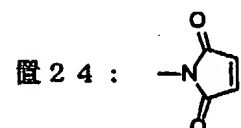
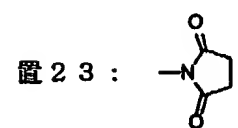
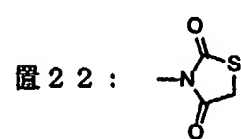
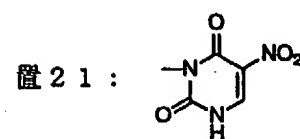
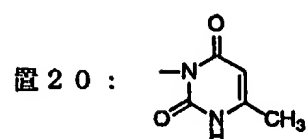
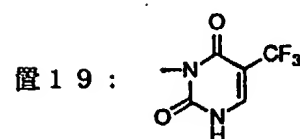
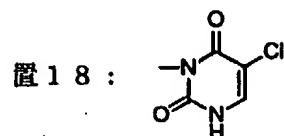
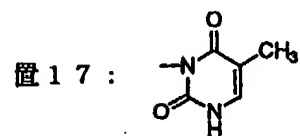
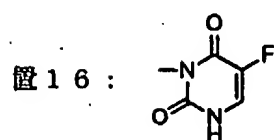
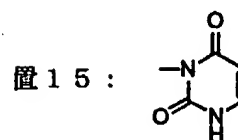
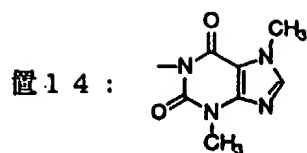
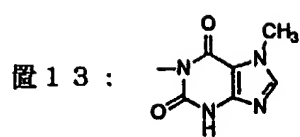
9-99	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Py	H	SMe	H
9-100	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Py	H	S(O)Me	H
9-101	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Py	H	SO ₂ Me	H
9-102	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Py	H	OCF ₃	H
9-103	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Py	H	OCHF ₂	H
9-104	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Py	H	F	H
9-105	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Py	H	CO ₂ Et	H
9-106	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Py	F	F	H
9-107	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Py	F	Cl	H
9-108	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Py	F	CF ₃	H
9-109	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Py	Cl	F	H
9-110	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Py	Cl	Cl	H
9-111	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Py	Cl	CF ₃	H
9-112	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Py	Me	F	H
9-113	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Py	Me	Cl	H
9-114	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	4-Py	Me	CF ₃	H
9-115	(CH ₂) ₂	NHOH	Et	Ph	H	NO ₂	H
9-116	(CH ₂) ₂	NHOH	Et	Ph	H	CN	H
9-117	(CH ₂) ₂	NHOH	Et	Ph	H	CHF ₂	H
9-118	(CH ₂) ₂	NHOH	Et	Ph	H	SMe	H
9-119	(CH ₂) ₂	NHOH	Et	Ph	H	S(O)Me	H
9-120	(CH ₂) ₂	NHOH	Et	Ph	H	SO ₂ Me	H
9-121	(CH ₂) ₂	NHOH	Et	Ph	H	OCF ₃	H
9-122	(CH ₂) ₂	NHOH	Et	Ph	H	OCHF ₂	H
9-123	(CH ₂) ₂	NHOH	Et	Ph	H	F	H
9-124	(CH ₂) ₂	NHOH	Et	Ph	H	CO ₂ Et	H

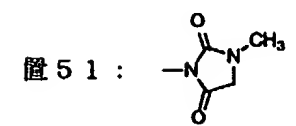
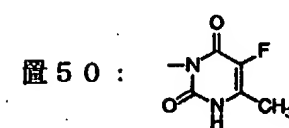
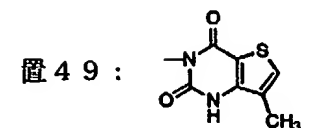
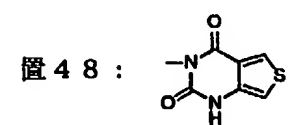
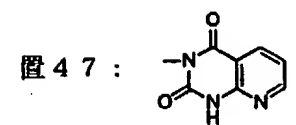
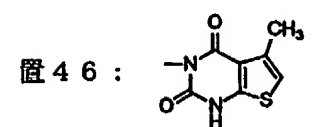
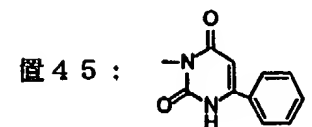
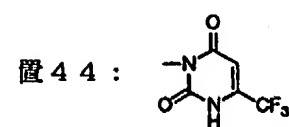
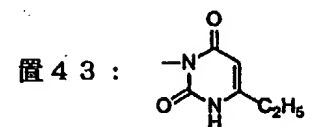
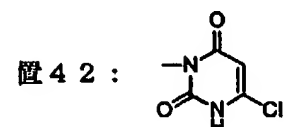
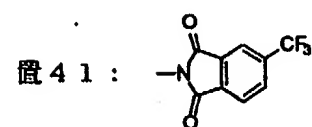
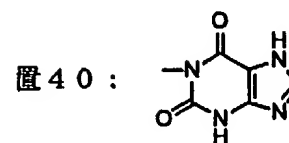
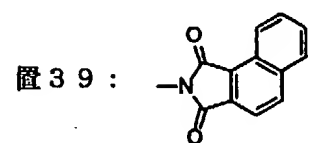
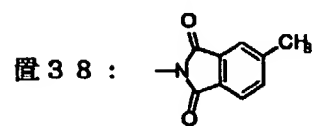
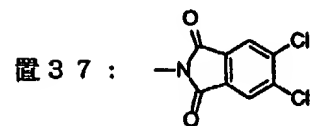
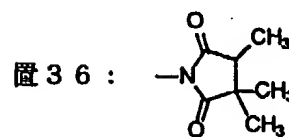
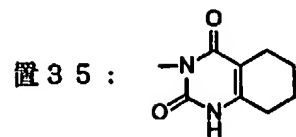
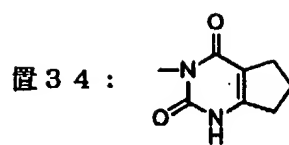
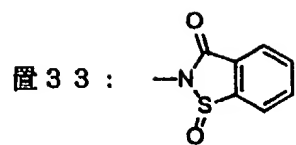
9-125	(CH ₂) ₂	NHOH	Et	Ph	F	F	H
9-126	(CH ₂) ₂	NHOH	Et	Ph	F	Cl	H
9-127	(CH ₂) ₂	NHOH	Et	Ph	F	CF ₃	H
9-128	(CH ₂) ₂	NHOH	Et	Ph	Cl	F	H
9-129	(CH ₂) ₂	NHOH	Et	Ph	Cl	Cl	H
9-130	(CH ₂) ₂	NHOH	Et	Ph	Cl	CF ₃	H
9-131	(CH ₂) ₂	NHOH	Et	Ph	Me	F	H
9-132	(CH ₂) ₂	NHOH	Et	Ph	Me	Cl	H
9-133	(CH ₂) ₂	NHOH	Et	Ph	Me	CF ₃	H
9-134	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	H	NO ₂	Me
9-135	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	H	CN	Me
9-136	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	H	CHF ₂	Me
9-137	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	H	SMe	Me
9-138	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	H	S(O)Me	Me
9-139	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	H	SO ₂ Me	Me
9-140	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	H	OCF ₃	Me
9-141	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	H	OCHF ₂	Me
9-142	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	H	F	Me
9-143	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	H	CO ₂ Et	Me
9-144	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	F	F	Me
9-145	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	F	Cl	Me
9-146	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	F	CF ₃	Me
9-147	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	Cl	F	Me
9-148	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	Cl	Cl	Me
9-149	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	Cl	CF ₃	Me
9-150	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	Me	F	Me

9-151	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	Me	Cl	Me
9-152	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	Me	CF ₃	Me
9-153	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	H	CO ₂ Me	H
9-154	(CH ₂) ₂	NHOH	Me	Ph	H	CO ₂ NH ₂	H

上記表中、「Me」はメチルを示し、「Et」はエチルを示し、「Pr」はプロピルを示し、「i-Pr」はイソプロピルを示し、「c-Pr」はシクロプロピルを示し、「Bu」はブチルを示し、「s-Bu」はs-ブチルを示し、「i-Bu」はイソブチルを示し、「t-Bu」はt-ブチルを示し、「c-Pn」はシクロペンチルを示し、「c-Hx」はシクロヘキシルを示し、「Ph」はフェニルを示し、「Py」はピリジルを示し、「Thie」はチエニルを示し、「Bn」はベンジルを示す。更に、上記表5において、「置1」乃至「置51」は、それぞれ、下記のような基を示す。







上記表においては、一般式 (I) における R^1 がヒドロキシアミノ基である化合物を主に示したが、本発明は、それらに対応するヒドロキシ誘導体 [一般式 (I) における R^1 が水酸基である化合物] をも具体例として含むものである。

上記表中、好適な化合物としては、例示化合物番号 1-1 乃至 1-4 の化合物、例示化合物番号 1-8 乃至 1-11 の化合物、例示化合物番号 1-24 乃至 1-27 の化合物、例示化合物番号 1-40 乃至 1-43 の化合物、例示化合物番号 1-56 乃至 1-59 の化合物、例示化合物番号 1-68 乃至 1-75 の化合物、例示化合物番号 1-88 乃至 1-91 の化合物、例示化合物番号 1-104 乃至 1-107 の化合物、例示化合物番号 1-121 の化合物、例示化合物番号 1-137 の化合物、例示化合物番号 1-153 の化合物、例示化合物番号 1-180 乃至 1-189 の化合物、

例示化合物番号 2-1 乃至 2-4 の化合物、例示化合物番号 2-8 乃至 2-11 の化合物、例示化合物番号 2-24 乃至 2-27 の化合物、例示化合物番号 2-40 乃至 2-43 の化合物、例示化合物番号 2-56 乃至 2-59 の化合物、例示化合物番号 2-68 乃至 2-75 の化合物、例示化合物番号 2-88 乃至 2-91 の化合物、例示化合物番号 2-104 乃至 2-107 の化合物、例示化合物番号 2-121 の化合物、例示化合物番号 2-137 の化合物、例示化合物番号 2-153 の化合物、例示化合物番号 2-180 乃至 2-189 の化合物、

例示化合物番号 3-1 乃至 3-5 の化合物、例示化合物番号 3-7 乃至 3-12 の化合物、例示化合物番号 3-25 乃至 3-28 の化合物、例示化合物番号 3-41 乃至 3-44 の化合物、例示化合物番号 3-57 乃至 3-60 の化合物、

例示化合物番号 3-69 乃至 3-76 の化合物、例示化合物番号 3-89 乃至 3-92 の化合物、例示化合物番号 3-105 乃至 3-108 の化合物、例示化合物番号 3-122 の化合物、例示化合物番号 3-136 の化合物、例示化合物番号 3-138 の化合物、例示化合物番号 3-154 の化合物、例示化合物番号 3-169 の化合物、例示化合物番号 3-171 の化合物、例示化合物番号 3-172 の化合物、例示化合物番号 3-181 乃至 3-192 の化合物、

例示化合物番号 4-1 乃至 4-4 の化合物、例示化合物番号 4-8 乃至 4-11 の化合物、例示化合物番号 4-24 乃至 4-27 の化合物、例示化合物番号 4-40 乃至 4-43 の化合物、例示化合物番号 4-56 乃至 4-59 の化合物、例示化合物番号 4-68 乃至 4-75 の化合物、例示化合物番号 4-88 乃至 4-91 の化合物、例示化合物番号 4-104 乃至 4-107 の化合物、例示化合物番号 4-121 の化合物、例示化合物番号 4-137 の化合物、例示化合物番号 4-153 の化合物、例示化合物番号 4-180 乃至 4-189 の化合物、

例示化合物番号 5-1 乃至 5-91 の化合物、例示化合物番号 5-98 の化合物、例示化合物番号 5-99 の化合物、

例示化合物番号 6-4 の化合物、例示化合物番号 6-10 乃至 6-12 の化合物、例示化合物番号 6-22 乃至 6-27

例示化合物番号 7-9 乃至 7-12 の化合物、例示化合物番号 7-14 の化合物、例示化合物番号 7-16 の化合物、例示化合物番号 7-25 乃至 7-28 の化合物、例示化合物番号 7-30 の化合物、例示化合物番号 7-32 の化合物、例示化合物番号 7-41 乃至 7-44 の化合物、例示化合物番号 7-46 の化合物、例示化合物番号 7-48 の化合物、例示化合物番号 7-57 乃至 7-60 の化合物、例示化合物番号 7-62 の化合物、例示化合物番号 7-64 の化合物、例示化合物番号 7-69 乃至 7-76 の化合物、例示化合物番号 7-89 乃至 7-92 の化合物、例示化合物番号 7-94 の化合物、例示化合物番号 7-96 の化合物、例示化合物番号 7-105 乃至 7-108 の化合物、例示化合物番号 7-121 乃至 7-123 の化合物、例示化合物番号 7-136 乃至 7-139 の化合物、例示化合物番号 7-153 乃至 7-155 の化合物、例示化合物番号 7-172 の化合物、例示化合物番号 7-181 乃至 7-183 の化合物、例示化合物番号 7-185 乃至 7-187 の化合物、例示化合物番号 7-190 の化合物、例示化合物番号 7-194 乃至 7-197 の化合物、例示化合物番号 7-206 乃至 7-208 の化合物、例示化合物番号 7-211 乃至 7-214 の化合物、例示化合物番号 7-217 乃至 7-221 の化合物、

例示化合物番号 8-9 乃至 8-12 の化合物、例示化合物番号 8-14 の化合物、

例示化合物番号 8-16 の化合物、例示化合物番号 8-25 乃至 8-28 の化合物、例示化合物番号 8-30 の化合物、例示化合物番号 8-32 の化合物、例示化合物番号 8-41 乃至 8-44 の化合物、例示化合物番号 8-46 の化合物、例示化合物番号 8-48 の化合物、例示化合物番号 8-57 乃至 8-60 の化合物、例示化合物番号 8-62 の化合物、例示化合物番号 8-64 の化合物、例示化合物番号 8-69 乃至 8-76 の化合物、例示化合物番号 8-89 乃至 8-92 の化合物、例示化合物番号 8-94 の化合物、例示化合物番号 8-96 の化合物、例示化合物番号 8-105 乃至 8-108 の化合物、例示化合物番号 8-121 乃至 8-123 の化合物、例示化合物番号 8-136 乃至 8-139 の化合物、例示化合物番号 8-153 乃至 8-155 の化合物、例示化合物番号 8-172 の化合物、例示化合物番号 8-181 乃至 8-183 の化合物、例示化合物番号 8-185 乃至 8-187 の化合物、例示化合物番号 8-190 の化合物、例示化合物番号 8-194 乃至 8-197 の化合物、例示化合物番号 8-206 乃至 8-208 の化合物、例示化合物番号 8-211 乃至 8-214 の化合物、例示化合物番号 8-217 乃至 8-221 の化合物、

例示化合物番号 9-3 の化合物、例示化合物番号 9-9 の化合物、例示化合物番号 9-11 乃至 9-19 の化合物、例示化合物番号 9-22 の化合物、例示化合物番号 9-28 の化合物、例示化合物番号 9-30 乃至 9-38 の化合物、例示化合物番号 9-41 の化合物、例示化合物番号 9-47 の化合物、例示化合物番号 9-49 乃至 9-57 の化合物、例示化合物番号 9-60 の化合物、例示化合物番号 9-66 の化合物、例示化合物番号 9-68 乃至 9-76 の化合物、例示化合物番号 9-79 の化合物、例示化合物番号 9-85 の化合物、例示化合物番号 9-87 乃至 9-95 の化合物、例示化合物番号 9-98 の化合物、例示化合物番号 9-104 の化合物、例示化合物番号 9-106 乃至 9-114 の化合物、例示化合物番号 9-117 の化合物、例示化合物番号 9-123 の化合物、例示化合物番号 9-125 乃至 9-133 の化合物、例示化合物番号 9-136 の化合物、例示化合物番号 9-142 の化合物、並びに、例示化合物番号 9-144 乃至 9-152 の化合物を挙げることができ、

更に好適な化合物としては、例示化合物番号 1-2 の化合物、例示化合物番号 1-9 の化合物、例示化合物番号 1-10 の化合物、例示化合物番号 1-25 の化合物、例示化合物番号 1-26 の化合物、例示化合物番号 1-41 の化合物、例示化合物番号 1-42 の化合物、例示化合物番号 1-57 の化合物、例示化合物番号 1-58 の化合物、例示化合物番号 1-69 の化合物、例示化合物番号 1-70 の化合物、例示化合物番号 1-73 の化合物、例示化合物番号 1-74 の化合物、例示化合物番号 1-89 の化合物、例示化合物番号 1-90 の化合物、例示化合物番号 1-105 の化合物、例示化合物番号 1-137 の化合物、例示化合物番号 1-153 の化合物、例示化合物番号 1-180 乃至 1-189 の化合物、例示化合物番号 2-2 の化合物、例示化合物番号 2-9 の化合物、例示化合物番号 2-25 の化合物、例示化合物番号 2-26 の化合物、例示化合物番号 2-41 の化合物、例示化合物番号 2-57 の化合物、例示化合物番号 2-69 の化合物、例示化合物番号 2-73 の化合物、例示化合物番号 2-89 の化合物、例示化合物番号 2-105 の化合物、例示化合物番号 2-137 の化合物、例示化合物番号 2-153 の化合物、例示化合物番号 2-180 の化合物、例示化合物番号 2-181 の化合物、例示化合物番号 2-185 の化合物、例示化合物番号 2-186 の化合物、例示化合物番号 3-2 の化合物、例示化合物番号 3-7 の化合物、例示化合物番号 3-10 の化合物、例示化合物番号 3-11 の化合物、例示化合物番号 3-25 乃至 3-27 の化合物、例示化合物番号 3-42 の化合物、例示化合物番号 3-43 の化合物、例示化合物番号 3-58 の化合物、例示化合物番号 3-59 の化合物、例示化合物番号 3-70 の化合物、例示化合物番号 3-71 の化合物、例示化合物番号 3-74 の化合物、例示化合物番号 3-75 の化合物、例示化合物番号 3-90 の化合物、例示化合物番号 3-91 の化合物、例示化合物番号 3-106 の化合物、例示化合物番号 3-107 の化合物、例示化合物番号 3-122 の化合物、例示化合物番号 3-136 の化合物、例示化合物番号 3-138 の化合物、例示化合物番号 3-154 の化合物、例示化合物番号 3-169 の化合物、例示化合物番号 3-171 の化合物、例示化合物番号 3-172 の化合物、例示化合物番号 3-1

81乃至3-192の化合物、

例示化合物番号4-2の化合物、例示化合物番号4-9の化合物、例示化合物番号4-10の化合物、例示化合物番号4-25の化合物、例示化合物番号4-26の化合物、例示化合物番号4-41の化合物、例示化合物番号4-42の化合物、例示化合物番号4-57の化合物、例示化合物番号4-58の化合物、例示化合物番号4-69の化合物、例示化合物番号4-70の化合物、例示化合物番号4-73の化合物、例示化合物番号4-74の化合物、例示化合物番号4-89の化合物、例示化合物番号4-90の化合物、例示化合物番号4-105の化合物、例示化合物番号4-137の化合物、例示化合物番号4-153の化合物、例示化合物番号4-180乃至4-189の化合物、

例示化合物番号5-1の化合物、例示化合物番号5-2の化合物、例示化合物番号5-9の化合物、例示化合物番号5-10の化合物、例示化合物番号5-15乃至5-35の化合物、例示化合物番号5-37乃至5-40の化合物、例示化合物番号5-43乃至5-45の化合物、例示化合物番号5-68乃至5-71の化合物、例示化合物番号5-74乃至5-79の化合物、例示化合物番号5-98の化合物、例示化合物番号5-99の化合物、

例示化合物番号7-25乃至7-27の化合物、例示化合物番号7-32の化合物、例示化合物番号7-41乃至7-43の化合物、例示化合物番号7-57乃至7-59の化合物、例示化合物番号7-64の化合物、例示化合物番号7-70の化合物、例示化合物番号7-73乃至7-75の化合物、例示化合物番号7-89乃至7-91の化合物、例示化合物番号7-96の化合物、例示化合物番号7-106の化合物、例示化合物番号7-122の化合物、例示化合物番号7-138の化合物、例示化合物番号7-154の化合物、例示化合物番号7-172の化合物、例示化合物番号7-181の化合物、例示化合物番号7-182の化合物、例示化合物番号7-185の化合物、例示化合物番号7-186の化合物、例示化合物番号7-194乃至7-197の化合物、例示化合物番号7-206乃至7-208の化合物、例示化合物番号7-211乃至7-214の化合物、例示化合物番号7-217乃至7-221の化合物、

例示化合物番号 8-25 乃至 8-27 の化合物、例示化合物番号 8-32 の化合物、例示化合物番号 8-41 乃至 8-43 の化合物、例示化合物番号 8-57 乃至 8-59 の化合物、例示化合物番号 8-64 の化合物、例示化合物番号 8-70 の化合物、例示化合物番号 8-73 乃至 8-75 の化合物、例示化合物番号 8-89 乃至 8-91 の化合物、例示化合物番号 8-96 の化合物、例示化合物番号 8-106 の化合物、例示化合物番号 8-122 の化合物、例示化合物番号 8-138 の化合物、例示化合物番号 8-154 の化合物、例示化合物番号 8-172 の化合物、例示化合物番号 8-181 の化合物、例示化合物番号 8-182 の化合物、例示化合物番号 8-185 の化合物、例示化合物番号 8-186 の化合物、例示化合物番号 8-194 乃至 8-197 の化合物、例示化合物番号 8-206 乃至 8-208 の化合物、例示化合物番号 8-211 乃至 8-214 の化合物、例示化合物番号 8-217 乃至 8-221 の化合物、

例示化合物番号 9-12 の化合物、例示化合物番号 9-13 の化合物、例示化合物番号 9-15 の化合物、例示化合物番号 9-16 の化合物、例示化合物番号 9-18 の化合物、例示化合物番号 9-19 の化合物、例示化合物番号 9-31 の化合物、例示化合物番号 9-32 の化合物、例示化合物番号 9-34 の化合物、例示化合物番号 9-35 の化合物、例示化合物番号 9-37 の化合物、例示化合物番号 9-38 の化合物、例示化合物番号 9-50 の化合物、例示化合物番号 9-51 の化合物、例示化合物番号 9-53 の化合物、例示化合物番号 9-54 の化合物、例示化合物番号 9-56 の化合物、例示化合物番号 9-57 の化合物、例示化合物番号 9-69 の化合物、例示化合物番号 9-70 の化合物、例示化合物番号 9-72 の化合物、例示化合物番号 9-73 の化合物、例示化合物番号 9-75 の化合物、例示化合物番号 9-76 の化合物、例示化合物番号 9-88 の化合物、例示化合物番号 9-89 の化合物、例示化合物番号 9-91 の化合物、例示化合物番号 9-92 の化合物、例示化合物番号 9-94 の化合物、例示化合物番号 9-95 の化合物、例示化合物番号 9-107 の化合物、例示化合物番号 9-108 の化合物、例示化合物番号 9-110 の化合物、例示化合物番号 9-111 の化合物、例示化合物番号 9-113 の化合物、例示化合物番号 9-114 の化合物、例示化合物番号 9-126 の化

合物、例示化合物番号 9-127 の化合物、例示化合物番号 9-129 の化合物、例示化合物番号 9-130 の化合物、例示化合物番号 9-132 の化合物、例示化合物番号 9-133 の化合物、例示化合物番号 9-145 の化合物、例示化合物番号 9-146 の化合物、例示化合物番号 9-148 の化合物、例示化合物番号 9-149 の化合物、例示化合物番号 9-151 の化合物、並びに、例示化合物番号 9-152 の化合物を挙げることができ、

より更に好適な化合物としては、例示化合物番号 1-9 の化合物、例示化合物番号 1-25 の化合物、例示化合物番号 1-41 の化合物、例示化合物番号 1-57 の化合物、例示化合物番号 1-69 の化合物、例示化合物番号 1-73 の化合物、例示化合物番号 1-89 の化合物、例示化合物番号 1-180 乃至 1-182 の化合物、例示化合物番号 1-185 の化合物、例示化合物番号 1-186 の化合物、例示化合物番号 2-25 の化合物、例示化合物番号 2-89 の化合物、例示化合物番号 3-10 の化合物、例示化合物番号 3-26 の化合物、例示化合物番号 3-42 の化合物、例示化合物番号 3-58 の化合物、例示化合物番号 3-70 の化合物、例示化合物番号 3-74 の化合物、例示化合物番号 3-90 の化合物、例示化合物番号 3-106 の化合物、例示化合物番号 3-181 乃至 183 の化合物、例示化合物番号 3-186 の化合物、例示化合物番号 3-187 の化合物、例示化合物番号 4-9 の化合物、例示化合物番号 4-25 の化合物、例示化合物番号 4-41 の化合物、例示化合物番号 4-57 の化合物、例示化合物番号 4-69 の化合物、例示化合物番号 4-73 の化合物、例示化合物番号 4-89 の化合物、例示化合物番号 4-180 の化合物、例示化合物番号 4-181 の化合物、例示化合物番号 4-185 の化合物、例示化合物番号 4-186 の化合物、例示化合物番号 5-15 の化合物、例示化合物番号 5-17 の化合物、例示化合物番号 5-18 の化合物、例示化合物番号 5-21 乃至 5-27 の化合物、例示化合物番号 5-29 乃至 5-35 の化合物、例示化合物番号 5-37 乃至 5-40 の化合物、例示化合物番号 5-44 の化合物、例示化合物番号 5-45 の化合物、例示化合物番号 5-68 乃至 5-71 の化合物、例示化合物番号 5-74 乃至 5-77 の化合物、例示化合物番号 5-84 乃至 5-91 の化合物、例示化合物番号 5-9

8の化合物、例示化合物番号5-99の化合物、
例示化合物番号7-26の化合物、例示化合物番号7-42の化合物、例示化合物番号7-58の化合物、例示化合物番号7-74の化合物、例示化合物番号7-90の化合物、例示化合物番号7-181の化合物、例示化合物番号7-182の化合物、例示化合物番号7-194の化合物、例示化合物番号7-196の化合物、例示化合物番号7-212の化合物、例示化合物番号7-213の化合物、例示化合物番号7-217乃至7-221の化合物、
例示化合物番号8-26の化合物、例示化合物番号8-42の化合物、例示化合物番号8-58の化合物、例示化合物番号8-74の化合物、例示化合物番号8-90の化合物、例示化合物番号8-181の化合物、例示化合物番号8-182の化合物、例示化合物番号8-194の化合物、例示化合物番号8-196の化合物、例示化合物番号8-212の化合物、例示化合物番号8-213の化合物、並びに、物番号8-217乃至8-221の化合物を挙げることができる。

特に好適な化合物としては、

- ・(±)-N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホンル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシンアミド(例示化合物番号3-26)、
- ・(±)-N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホンル)-2-[2-(チアゾリジン-2,4-ジオン-3-イル)エチル]グリシンアミド(例示化合物番号5-44)、
- ・(±)-N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホンル)-2-[2-(キナゾリン-2,4-ジオン-3-イル)エチル]グリシンアミド(例示化合物番号1-25)、
- ・(±)-2-[2-(5-フルオロピリミジン-2,4-ジオン-3-イル)エチル]-N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホンル)グリシンアミド(例示化合物番号5-31)、
- ・(±)-N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α -(4-フェノキシベンゼンスル

ホニル) - 2 - [2 - (チエノ [3, 2-d] ピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシンアミド (例示化合物番号 5-23)、

・ (±) - N-ヒドロキシ-N α -メチル-2 - [2 - (7-メチルキサンチン-1-イル) エチル] - N α - (4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド (例示化合物番号 5-25)、

・ (±) - N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α - (4-フェノキシベンゼンスルホニル) - 2 - [2 - (プテリジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシンアミド (例示化合物番号 5-21)、

・ (±) - 2 - [2 - (1, 1-ジオキソ-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-オン-2-イル) エチル] - N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α - (4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド (例示化合物番号 2-25)、

・ (±) - N-ヒドロキシ-N α -メチル-2 - [2 - (6-メチルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] - N α - (4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド (例示化合物番号 5-39)、

・ (±) - N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α - (4-フェノキシベンゼンスルホニル) - 2 - [2 - (5-トリフルオロメチルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシンアミド (例示化合物番号 5-37)、

・ N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α - (4-フェノキシベンゼンスルホニル) - 2 (R) - (2-フタルイミドエチル) グリシンアミド (例示化合物番号 3-26)、

・ (±) - N α - [4 - (4-フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - N-ヒドロキシ-N α -メチル-2 - (2-フタルイミドエチル) グリシンアミド (化合物番号 3-182)、

・ (±) - 2 - [2 - (6-クロロピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] - N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α - (4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド (例示化合物番号 5-84)、

・ (±) - N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α - (4-フェノキシベンゼンスルホニル) - 2 - [2 - (6-トリフルオロメチルピリミジン-2, 4-ジオン-3

－イル) エチル] グリシンアミド (例示化合物番号 5-88)。

・(±)－N－ヒドロキシ－N α －メチル－N α －[4－(ピリジン－4－イル) オキシベンゼンスルホニル]－2－[2－(チエノ[3, 2-d]ピリミジン－2, 4－ジオン－3－イル) エチル] グリシンアミド (例示化合物番号 5-98)。

・(±)－2－[2－(6－クロロ－1－メチルピリミジン－2, 4－ジオン－3－イル) エチル]－N－ヒドロキシ－N α －メチル－N α －(4－フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド (例示化合物番号 7-212)。

・(±)－N α －[4－(4－クロロフェノキシ) ベンゼンスルホニル]－2－[2－(6－クロロピリミジン－2, 4－ジオン－3－イル) エチル]－N－ヒドロキシ－N α －メチルグリシンアミド (例示化合物番号 7-181)。

・(±)－2－[2－(6－クロロピリミジン－2, 4－ジオン－3－イル) エチル]－N α －[4－(4－フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル]－N－ヒドロキシ－N α －メチルグリシンアミド (例示化合物番号 7-182)。

・(±)－N α －[4－(4－クロロフェノキシ) ベンゼンスルホニル]－N－ヒドロキシ－N α －メチル－2－[2－(6－トリフルオロメチルピリミジン－2, 4－ジオン－3－イル) エチル] グリシンアミド (例示化合物番号 8-181)。

・(±)－N α －[4－(4－フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル]－N－ヒドロキシ－N α －メチル－2－[2－(6－トリフルオロメチルピリミジン－2, 4－ジオン－3－イル) エチル] グリシンアミド (例示化合物番号 8-182)。

・(±)－N α －[4－(3－クロロフェノキシ) ベンゼンスルホニル]－N－ヒドロキシ－N α －メチル－2－[2－(6－トリフルオロメチルピリミジン－2, 4－ジオン－3－イル) エチル] グリシンアミド (例示化合物番号 8-194)。

・(±)－N α －[4－(3－クロロフェノキシ) ベンゼンスルホニル]－2－[2－(6－クロロピリミジン－2, 4－ジオン－3－イル) エチル]－N－ヒドロキシ－N α －メチルグリシンアミド (例示化合物番号 7-194)。

・(±)－2－[2－(6－クロロピリミジン－2, 4－ジオン－3－イル) エチル]－N α －エチル－N－ヒドロキシ－N α －(4－フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド (例示化合物番号 7-42)。

- ・(±) - 2 - [2 - (6 - クロロピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N α - [4 - (3 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - N - ヒドロキシ - N α - メチルグリシンアミド (例示化合物番号 7 - 196)、
- ・(±) - 2 - [2 - (6 - クロロピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - ヒドロキシ - N α - メチル - N α - [4 - (ピリジン - 4 - イル) オキシベンゼンスルホニル] グリシンアミド (例示化合物番号 7 - 26)、
- ・(±) - N α - [4 - (3 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - N - ヒドロキシ - N α - メチル - 2 - [2 - (6 - トリフルオロメチルピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] グリシンアミド (例示化合物番号 8 - 196)、
- ・(±) - N - ヒドロキシ - N α - メチル - N α - [4 - (ピリジン 4 - イル) オキシベンゼンスルホニル] - 2 - [2 - (6 - トリフルオロメチルピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] グリシンアミド (例示化合物番号 8 - 26)、
- ・(±) - N α - エチル - N - ヒドロキシ - N α - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) - 2 - [2 - (6 - トリフルオロメチルピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] グリシンアミド (例示化合物番号 8 - 42)、
- ・(±) - N - ヒドロキシ - N α - メチル - 2 - [2 - (1 - メチル - 6 - トリフルオロメチルピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N α - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド (例示化合物番号 8 - 212)、
- ・(±) - 2 - [2 - (5 - クロロピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - ヒドロキシ - N α - メチル - N α - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド (例示化合物番号 5 - 35)、
- ・N α - [4 - (3 - クロロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - N - ヒドロキシ - N α - メチル - 2 - [2 - (キナゾリン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] グリシンアミド (例示化合物番号 1 - 182)、
- ・N α - [4 - (3 - クロロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - N - ヒドロキシ - N α - メチル - 2 - [2 - (チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] グリシンアミド (例示化合物番号 5 - 99)、及び
- ・N α - [4 - (3 - クロロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - N - ヒドロキシ

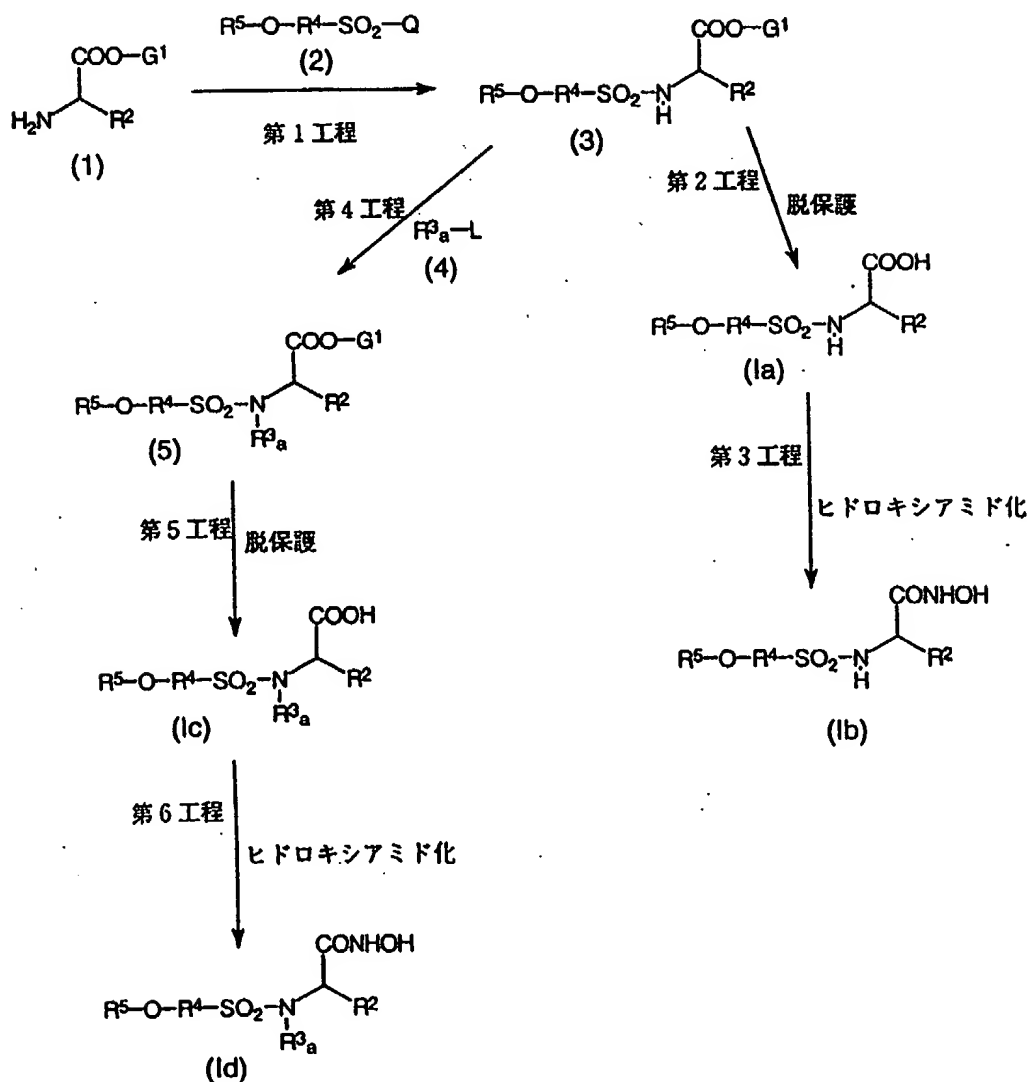
—N α —メチル—2—（2—フタルイミドエチル）グリシンアミド（例示化合物番号3—183）

を挙げることができる。

〔発明の実施の形態〕

本発明の一般式（I）を有する化合物は、下記A法乃至F法にしたがって製造することができる。

< A 法 >



式中、

R^2 、 R^4 及び R^6 は、前記と同意義を示し、

R^3 は、 R^3 の定義における水素原子以外の基を示し、

G^1 は、カルボキシ基の保護基を示し、

L は、水酸基又は脱離基を示し、

Q は、前記「ハロゲン原子」(好適には、臭素原子又は塩素原子であり、最も好適には、塩素原子である。)を示す。

L の定義における「脱離基」とは、通常、求核残基として脱離する基を示し、そのような基としては、例えば、塩素、臭素、沃素のようなハロゲン原子；トリクロロメチルオキシのようなトリハロゲンメチルオキシ基；メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシのような低級アルカンスルホニルオキシ基；トリフルオロメタンスルホニルオキシ、ペンタフルオロエタンスルホニルオキシのようなハロゲン低級アルカンスルホニルオキシ基；ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、p-ニトロベンゼンスルホニルオキシのようなアリールスルホニルオキシ基を挙げることができる。好適には、ハロゲン原子及び低級アルカンスルホニルオキシ基である。

G^1 の定義における「カルボキシ基の保護基」とは、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により除去され得る保護基を示し、前記、「カルボキシ基のエステル」にかかる「一般的保護基」と同様の基を挙げることができる。好適には、前記「低級アルキル基」、前記「低級アルケニル基」、前記「アリール基」又は前記「アラルキル基」であり、更に好適には、前記「低級アルキル基」、前記「低級アルケニル基」又は前記「アラルキル基」である。

第1工程は化合物(1)のアミノ基をスルホニルハライド化合物(2)と反応させて化合物(3)を製造する工程であり、溶媒中塩基の存在下又は非存在下に行われる。

使用される溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、

ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドのような非プロトン性極性溶媒；アセトニトリルのようなニトリル類；酢酸メチル、酢酸エチルのようなエステル類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類を挙げることができる。

使用される塩基としては、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；水素化ナトリウム、水素化リチウムのようなアルカリ金属水素化物；水素化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、ピコリン、1，8-ジアザビシクロ〔5．4．0〕-7-ウンデセンのようなアミン類が挙げられる。

反応時間は、-20℃乃至150℃で行われるが、好適には0℃乃至100℃である。

反応時間は、主に、反応温度、使用される溶媒等によって異なるが、通常10分間乃至48時間であり、好適には、30分間乃至12時間である。

第2工程は化合物(3)のG¹基を除去して本発明の化合物(Ia)を製造する工程であり、保護基の除去はその種類によって異なるが、一般にこの分野の技術において周知の方法によって以下の様に実施される。

カルボキシ基の保護基として、低級アルキル基又はアリール基を使用した場合には、酸又は塩基で処理することにより除去することができる。

酸としては、塩酸、硫酸、磷酸、臭化水素酸が用いられ、塩基としては、化合物の他の部分に影響を与えないものであれば特に限定はないが、好適には炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物又は濃アンモニア-メタノール溶液が用いられる。

尚、塩基による加水分解では異性化が起こることがある。

使用される溶媒としては、通常の加水分解反応に使用されるもので、反応を阻害しないものであれば特に限定はなく、水又はメタノール、エタノール、*n*-プロパノールのようなアルコール類若しくはテトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類のような有機溶媒と水との混合溶媒が好適である。

反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び用いる試薬等により異なり、特に限定はないが、副反応を抑制するために、通常は0℃乃至150℃で、1乃至10時間実施される。

カルボキシ基の保護基がジフェニルメチルのようなジアリール置換メチル基である場合には、通常、溶媒中、酸で処理することにより除去される。

使用される溶媒としては、アニソールのような芳香族炭化水素類が好ましく、使用される酸としては、トリフルオロ酢酸のような弗化有機酸が用いられる。

反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒、使用される酸等により異なるが、通常は室温で30分乃至10時間実施される。

カルボキシ基の保護基がアラルキル基又はハロゲン低級アルキル基である場合には、通常、溶媒中、還元により除去される。

還元方法としては、カルボキシ基の保護基がハロゲン低級アルキル基である場合には、亜鉛-酢酸のような化学的還元による方法が好適であり、アラルキル基である場合には、パラジウム炭素、水酸化パラジウム、白金のような触媒を用い接触還元による方法を行なうか、又は硫化カリウム、硫化ナトリウムのようなアルカリ金属硫化物を用いて、化学的還元による方法により実施される。

使用される溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、メタノール、エタノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；酢酸のような脂肪酸又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒が好適である。

反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び還元方法等により異なるが、通常は0℃乃至室温付近で、5分乃至12時間実施される。

カルボキシ基の保護基がアルコキシメチル基である場合には、通常、溶媒中、酸

で処理することにより除去される。

使用される酸としては、通常ブレンステッド酸として使用されるものであれば特に限定はないが、好適には塩酸、硫酸のような無機酸又は酢酸、パラトルエンスルホン酸のような有機酸である。

使用される溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、メタノール、エタノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒が好適である。

反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び使用される酸の種類等により異なるが、通常は0℃乃至100℃で、10分乃至18時間実施される。

尚、カルボキシ基の保護基の除去を常法に従い、アンモニア処理により行なうと、アミド化することもできる。

又、所望により、常法に従って、上記生成したカルボン酸を、水と酢酸エチルのような水と混和しない有機溶媒との混合溶媒に溶かし、炭酸水素ナトリウム水溶液、炭酸カリウム水溶液のようなアルカリ金属炭酸塩若しくは重炭酸塩水溶液を、0℃乃至室温下に加え、次いで、pH7付近とし析出した沈殿を濾取することによりアルキル金属塩を製造することができる。

更に、このようにして製造した塩、又は上記カルボン酸を、溶媒（好適には、テトラヒドロフランのようなエーテル類又はN，N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホロトリアミド、トリエチルホスフェートのような極性溶媒類）中、2当量の塩基（好適には、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミンのような有機塩基、ナトリウムヒドريدのような水素化アルカリ金属塩類又は炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩若しくは重炭酸塩）と反応させ、これにアセトキシメチルクロリド、プロピオニルオキシメチルブロミドのような脂肪族アシルオキシメチルハライド類、1-メトキシカルボニルオキシエチルクロリド、1-エトキシカルボニルオキシエチルイオダイドのような1-低級アルコキシカルボニルオキシエチルハライド類、フタリジルハライド類又は（2-オキソ-5-メチル-1，3-ジオキソレン-4-イ

ル) メチルハライド類を反応させることにより、生体内で加水分解されやすいカルボキシ基の保護基で再び保護されたエステル体を製造することができる。

反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び反応試薬の種類により異なるが、通常、0℃乃至100℃で、0.5乃至10時間実施される。

第3工程は本発明の化合物(I a)をヒドロキシアミド化する工程であり化合物(I a)またはその反応性誘導体にヒドロキシルアミンを作用させることにより本発明の化合物(I b)が製造される。

本工程において化合物(I a)をそのままヒドロキシアミド化する場合にはジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N, N'-カルボニルジイミダゾールなどの縮合剤の存在下に反応が行われる。

用いられる溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、s-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノールのようなアルコール類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドのような非プロトン性極性溶媒；アセトニトリルのようなニトリル類；酢酸メチル、酢酸エチルのようなエステル類；水またはそれらの混合溶媒が挙げられる。

反応温度は-20℃乃至150℃で行われるが、好適には0℃乃至100℃である。反応時間は通常10分間乃至48時間であり、好適には30分間乃至12時間である。

化合物(I a)を反応性誘導体とし、これをヒドロキシアミド化する場合、反応性誘導体としては酸ハロゲン化物、混合酸無水物、活性エステルなどが挙げられる。

酸ハロゲン化物は化合物(I a)と例えばチオニルクロリド、オキサリルクロリドなどのハロゲン化剤との反応により、混合酸無水物は化合物(I a)と例えばクロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチルなどの酸ハロゲン化物との反応により、活性エステルは上記縮合剤の存在下化合物(I a)と例えばN-ヒドロキシコハク酸イミ

ド、N-ヒドロキシフタル酸イミドなどのヒドロキシ化合物との反応により、いずれも通常の有機合成化学において汎用される反応条件を適用して製造される。

本工程においてヒドロキシルアミンの代わりにO-ベンジルヒドロキシルアミン、O-(t-ブチルジメチルシリル)ヒドロキシルアミンなどの保護されたヒドロキシルアミンを用いて保護されたヒドロシアミドを製造し、これを第2工程で述べた方法によって脱保護し化合物(Ib)を製造することも可能である。

第4工程は化合物(3)のスルホンアミド部分のN原子を修飾して化合物(5)を製造する工程である。

a) 本工程において化合物(4)のLが水酸基である場合には光延反応(D. L. Hughes, Org. React., 42, 335 (1992))が適用される。

光延反応に使用される試薬としては、通常、光延反応に使用できる試薬であれば、特に限定はないが、好適には、ジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートのようなジ低級アルキルアゾジカルボキシレート類又は1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジンのようなアゾジカルボニル類等のアゾ化合物とトリフェニルホスフィンのようなトリアリールホスフィン類又はトリn-ブチルホスフィンのようなトリ低級アルキルホスフィン類等のホスフィン類の組合せであり、更に好適には、ジ低級アルキルアゾジカルボキシレート類とトリアリールホスフィン類の組合せであり、最も好適には、ジエチルアゾジカルボキシレートとトリフェニルホスフィンの組合せである。

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリド

ン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；スルホランのようなスルホン類を挙げることができ、好適には、芳香族炭化水素類及びエーテル類である。

反応温度は、 -20°C 乃至 150°C で行なわれるが、好適には、 0°C 乃至 100°C である。

反応時間は、主に、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、10分間乃至3日間であり、好適には、30分間乃至12時間である。

b) 化合物(4)のLが脱離基である場合には、溶媒中、塩基の存在下又は非存在下に反応が行われる。

使用される溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールのようなアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドのような非プロトン性極性溶媒；アセトニトリルのようなニトリル類；酢酸メチル、酢酸エチルのようなエステル類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類を挙げることができる。

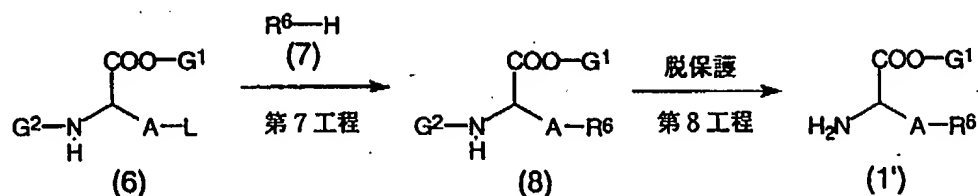
使用される塩基としては、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；水素化ナトリウム、水素化リチウムのようなアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、ピコリン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセンのようなアミン類が挙げられる。

第5工程は化合物(5)のG¹基を除去して本発明の化合物(I c)を製造する工程であり、第2工程と同様にして行われる。

第6工程は本発明の化合物(I c)をヒドロキシアミド化して本発明の化合物(I d)を製造する工程であり、第3工程と同様にして行われる。

< B 法 >

B 法は、上記< A 法 >における出発原料である化合物 (1) のうち、基 R^2 が、式 $-A-R^6$ (式中 A 及び R^6 は、前記と同意義を示す。) である化合物 (1') を製造する方法である。



式中、

R^6 、A、 G^1 及び L は、前記と同意義を示し、

G^2 は、アミノ基の保護基を示す。

G^2 の定義における「アミノ基の保護基」とは、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により除去され得る保護基を示し、そのような基としては、例えば、前記「脂肪族アシル基」、前記「芳香族アシル基」、前記「アルコキシカルボニル基」、前記「アルケニルオキシカルボニル基」、前記「アラルキルオキシカルボニル基」、前記「シリル基」、前記「アラルキル基」を挙げることができる。好適には、前記「アルコキシカルボニル基」、前記「アルケニルオキシカルボニル基」又は前記「アラルキルオキシカルボニル基」であり、更に好適には、*t*-ブトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニルである。

第 7 工程は化合物 (6) と化合物 (7) を反応させて化合物 (8) を製造する工程であり、第 4 工程の a) 又は b) と同様に行われる。

第 8 工程は化合物 (8) の G^2 基を除去して化合物 (1') を製造する工程である。

G^2 基の除去はその種類によって異なるが、一般にこの分野の技術において周知の方法によって以下の様に実施される。

G^2 が、シリル基である場合には、通常、弗化テトラブチルアンモニウムのような

な弗素アニオンを生成する化合物で処理することにより除去される。

反応溶媒は、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類が好適である。

反応温度及び反応時間は、特に限定はないが、通常、室温で10乃至18時間反応させる。

G²が、脂肪族アシル基、芳香族アシル基又はアルコキシカルボニル基である場合には、水性溶媒の存在下に、酸又は塩基で処理することにより除去することができる。

使用される酸としては、通常酸として使用されるもので、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、好適には、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸のような無機酸、トリフルオロ酢酸のような有機酸又はB-プロモカテコールボランのようなルイス酸が用いられ（更に好適には、ルイス酸であり、最も好適には、B-プロモカテコールボランである。）。

使用される塩基としては、化合物の他の部分に影響を与えないものであれば特に限定はないが、好適には、ナトリウムメトキシドのような金属アルコキシド類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類又はアンモニア水、濃アンモニア-メタノールのようなアンモニア類が用いられる。

尚、塩基による加水分解では異性化が起こることがある。

使用される溶媒としては、通常の加水分解反応に使用されるものであれば特に限定はなく、水；メタノール、エタノール、n-プロパノールのようなアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類等の有機溶媒又は水と上記有機溶媒との混合溶媒が好適である。

反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び使用される酸若しくは塩基等により異なり、特に限定はないが、副反応を抑制するために、通常は0乃至150℃で、1乃至10時間実施される。

G²が、アラルキル基又はアラルキルオキシカルボニル基である場合には、通常、溶媒中で、還元剤と接触させることにより（好適には、触媒下に常温にて接触還元）

除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法が好適である。

接触還元による除去において使用される溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ヘキサン、シクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類、酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類、酢酸のような脂肪酸類又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒が好適である。

使用される触媒としては、通常、接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、パラジウム炭素、水酸化パラジウム、ラネーニッケル、酸化白金、白金黒、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム、パラジウム-硫酸バリウムが用いられる。

圧力は、特に限定はないが、通常1乃至10気圧で行なわれる。

反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び触媒の種類等により異なるが、通常、0乃至100℃で、5分乃至24時間実施される。

酸化による除去において使用される溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好適には、含水有機溶媒である。

このような有機溶媒として好適には、アセトンのようなケトン類、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類、アセトニトリルのようなニトリル類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類及びジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類を挙げることができる。

使用される酸化剤としては、酸化に使用される化合物であれば特に限定はないが、好適には、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アンモニウムセリウムナイトレート (CAN)、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-p-ベンゾキノン (DDQ) が用いられる。

反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び触媒の種類等により異なるが、通

常、0乃至150℃で、10分乃至24時間実施される。

G² がアルケニルオキシカルボニル基である場合は、通常、アミノ基の保護基が前記の脂肪族アシル基、芳香族アシル基又はアルコキシカルボニル基である場合の除去反応の条件と同様にして、塩基と処理することにより達成される。

尚、アリルオキシカルボニルの場合は、特に、パラジウム、及びトリフェニルホスフィン若しくはニッケルテトラカルボニルを使用して除去する方法が簡便で、副反応が少なく実施することができる。

尚、本工程において、G¹ 基が除去される場合があるが、そのような場合は、以下のような方法により、再度、カルボキシ基を保護することができる。

<方法1>

生成したカルボン酸誘導体と、一般式 G¹-L' を有する化合物（式中、G¹は、前記と同意義を示し、L' は、脱離基を示す。）とを、溶媒中（使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類を挙げることができる。）、塩基の存在下（使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水

酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；
 弗化ナトリウム、弗化カリウムのようなアルカリ金属弗化物類等の無機塩基類；ナ
 トリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエト
 キシド、カリウム *t*-ブトキシド、リチウムメトキシドのようなアルカリ金属ア
 ルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム、エチルメルカプタンナトリウムの
 ようなメルカプタンアルカリ金属類；N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、
 トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-
 メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N, N-
 ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ(*t*-ブチル)-4-メチルピリジン、
 キノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジア
 ザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]
 オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセ
 ン(DBU)のような有機塩基類又はブチルリチウム、リチウムジイソプロピルア
 ミド、リチウム *tert*-ブチル(トリメチルシリル)アミドのような有機金属塩基類を挙げ
 ることができる。)に、通常、-20℃乃至150℃(好適には、0乃至100℃)
 で、0.5乃至10時間反応させる方法。

<方法2>

生成したカルボン酸誘導体と、一般式 G^1-OH を有する化合物(式中、 G^1 は、
 前記と同意義を示す。)とを、溶媒中、塩基の存在又は非存在下に、下記のような
 「縮合剤」で反応させる方法。

本反応において使用される「縮合剤」としては、

(1) ジフェニルホスホリルアジド、シアノ磷酸ジエチルのような磷酸エステル類
 と下記塩基の組合せ；

(2) 1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1, 3-ジイソプロピルカルボ
 ジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等の
 カルボジイミド類；前記カルボジイミド類と下記塩基の組合せ；前記カルボジイミ
 ド類とN-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-
 ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミドのようなN-ヒドロ

キシ化合物類の組合せ；

(3) 2, 2'-ジピリジル ジサルファイド、2, 2'-ジベンゾチアゾリル

ジサルファイドのようなジサルファイド類とトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンのようなホスフィン類の組合せ；

(4) N, N'-ジスクシンイミジルカーボネート、ジ-2-ピリジル カーボネート、S, S'-ビス(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル) ジチオカーボネートのようなカーボネート類；

(5) N, N'-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル) ホスフィニッククロライドのようなホスフィニッククロライド類；

(6) N, N'-ジスクシンイミジルオキサレート、N, N'-ジフタルイミドオキサレート、N, N'-ビス(5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミジル) オキサレート、1, 1'-ビス(ベンゾトリアゾリル) オキサレート、1, 1'-ビス(6-クロロベンゾトリアゾリル) オキサレート、1, 1'-ビス(6-トリフルオロメチルベンゾトリアゾリル) オキサレートのようなオキサレート類；

(7) 前記ホスフィン類とアゾジカルボン酸ジエチル、1, 1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジンのようなアゾジカルボン酸エステル又はアゾジカルボキシアミド類の組合せ；前記ホスフィン類と下記塩基の組合せ；

(8) N-エチル-5-フェニルイソオキサゾリウム-3'-スルホナートのようなN-低級アルキル-5-アリールイソオキサゾリウム-3'-スルホナート類；

(9) ジ-2-ピリジルジセレニドのようなジヘテロアリールジセレニド類；

(10) p-ニトロベンゼンスルホニルトリアゾリドのようなアリールスルホニルトリアゾリド類；

(11) 2-クロル-1-メチルピリジニウム ヨーダイドのような2-ハロ-1-低級アルキルピリジニウム ハライド類；

(12) 1, 1'-オキサリルジイミダゾール、N, N'-カルボニルジイミダゾールのようなイミダゾール類；

(13) 3-エチル-2-クロロ-ベンゾチアゾリウム フルオロボレートのような3-低級アルキル-2-ハロゲン-ベンゾチアゾリウム フルオロボレート類；

(14) 3-メチル-ベンゾチアゾール-2-セロンのような3-低級アルキル-ベンゾチアゾール-2-セロン類；

(15) フェニルジクロロホスフェート、ポリホスフェートエステルのようなホスフェート類；

(16) クロロスルホニルイソシアネートのようなハロゲノスルホニルイソシアネート類；

(17) トリメチルシリルクロリド、トリエチルシリルクロリドのようなハロゲノシラン類；

(18) メタンスルホニルクロリドのような低級アルカンスルホニルハライドと下記塩基の組合せ；

(19) N, N, N', N' -テトラメチルクロロホルマミジウムクロリドのようなN, N, N', N' -テトラ低級アルキルハロゲノホルマミジウムクロリド類；を挙げることができるが、好適には、カルボジイミド類、及び、ホスフィン類とアゾジカルボン酸エステル又はアゾジカルボキシアミド類の組合せである。

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類を挙げることができる。

使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メ

チルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリンのような有機塩基類を挙げることができる。

尚、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、4-ピロリジノピリジンは、他の塩基と組み合わせて、触媒量を用いることもでき、又、反応を効果的に行わせるために、モレキュラー・シーブのような脱水剤、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムクロリドのような第4級アンモニウム塩類、ジベンゾ-18-クラウン-6のようなクラウンエーテル類、3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-2-オンのような酸補足剤等を添加することもできる。

反応温度は、-20℃乃至100℃で行なわれるが、好適には、0℃乃至50℃である。

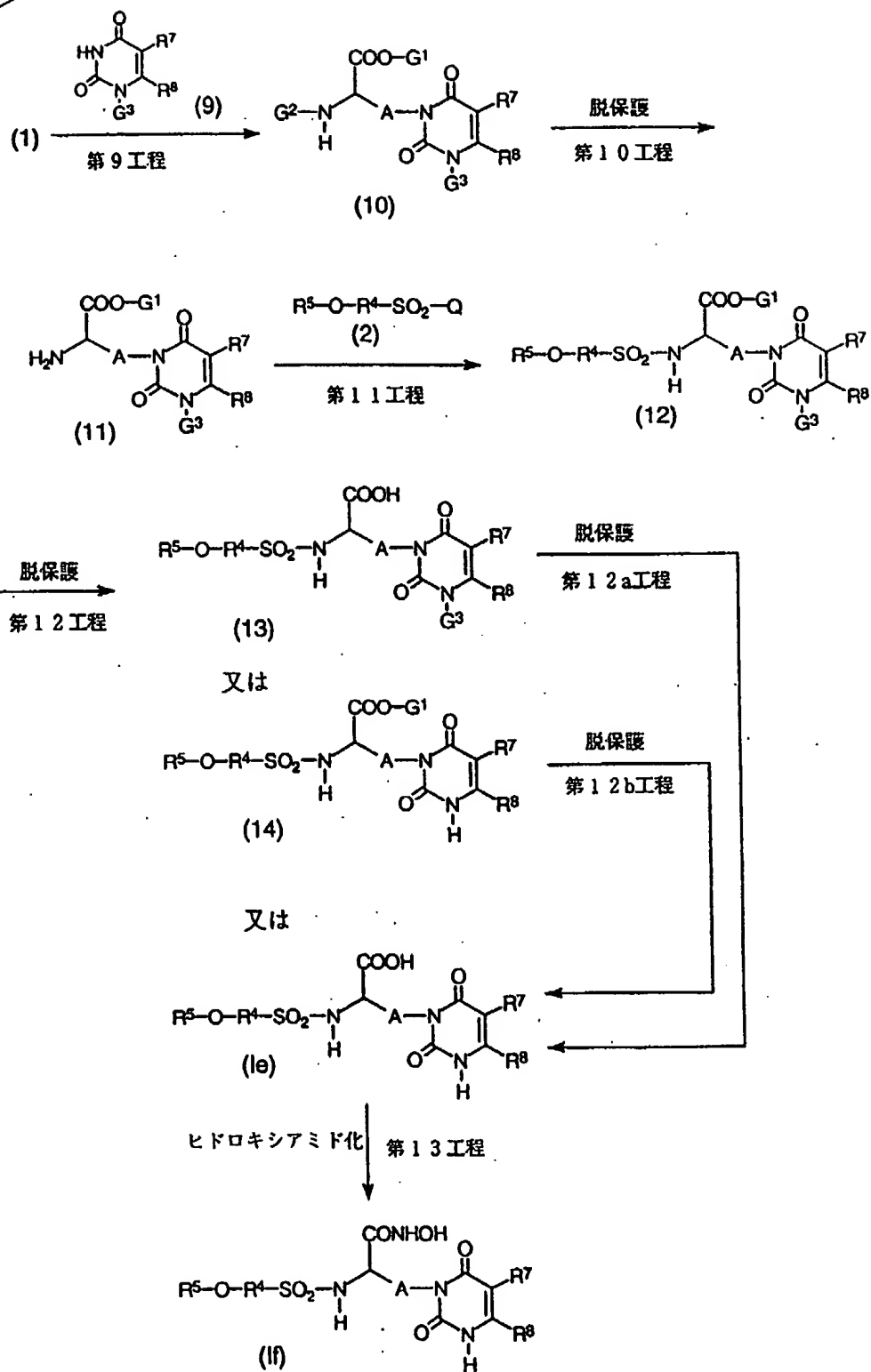
反応時間は、主に反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、10分間乃至3日間で、好適には、30分間乃至1日間である。

<方法3>

保護基が、低級アルキル基の場合に、溶媒中（反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、試薬と同一のアルコール；ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン、ヘキサメチルホスホ

ロトリアミドのようなアミド類を挙げることができ、好適には、試薬と同一のアルコールである。)、酸触媒の存在下(通常の反応において酸触媒として使用されるものであれば特に限定はないが、好適には、塩化水素、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、リン酸のような無機酸又は酢酸、蟻酸、蓆酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸等のブレンステッド酸或いはボロントリクロリド、ボロントリフルオリド、ボロントリブロミドのようなルイス酸又は、酸性イオン交換樹脂を挙げることができる。)、生成したカルボン酸誘導体と、メタノール、エタノール、プロパノール又はブタノールのような対応するアルコールとを、0℃乃至150℃(好適には、50℃乃至100℃)で、10分間乃至24時間(好適には、30分間乃至10時間)反応させる方法。

< C 法 >



上記式中、

R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 A 、 G^1 、 G^2 及び Q は、前記と同意義を示し、

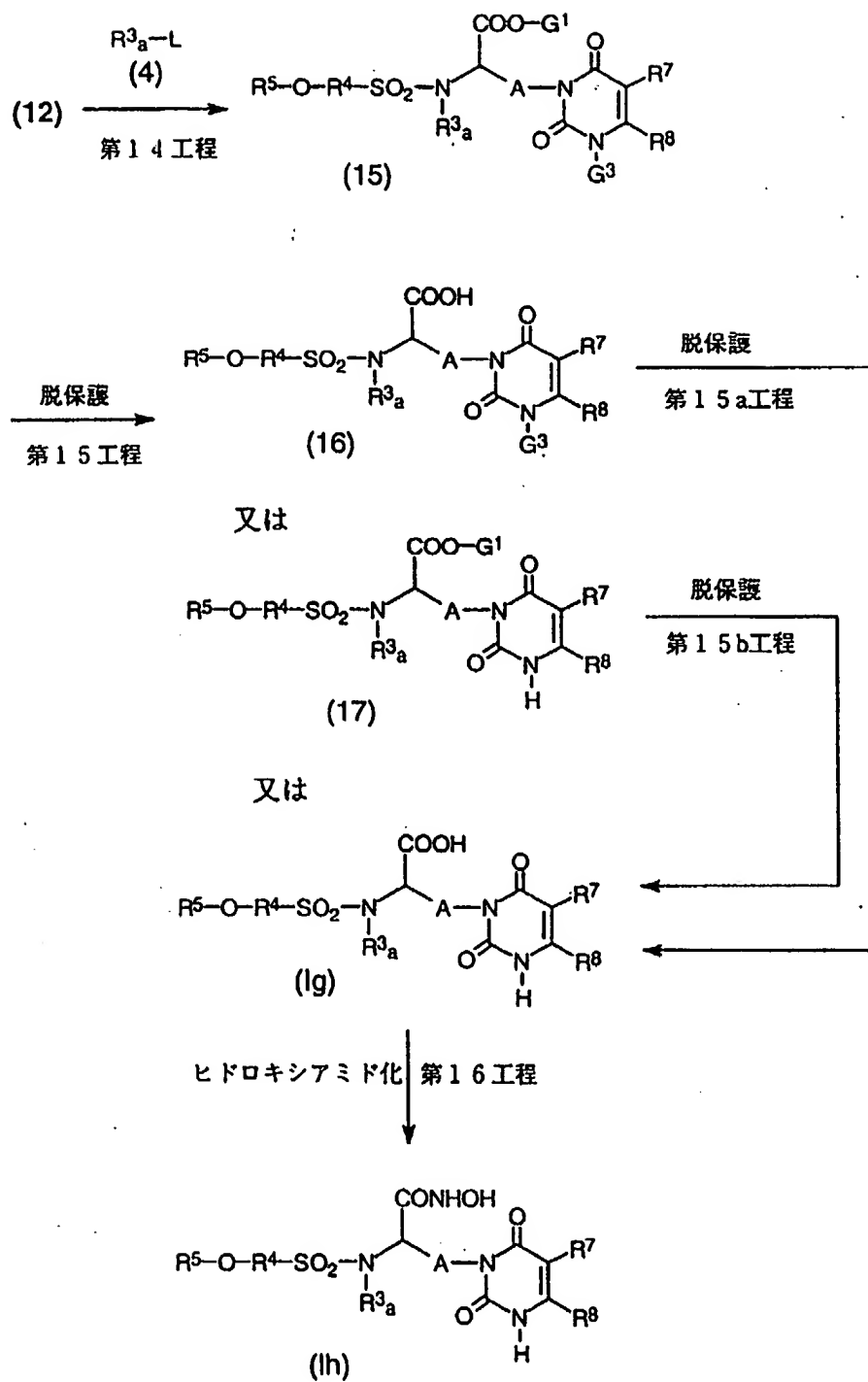
G^3 は、アミド基の保護基を示す。

G^3 の定義における「アミド基の保護基」とは、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により除去され得る保護基を示し、好適には、前記「低級アルコキシメチル基」のような低級アルコキシ低級アルキル基；ベンジルオキシメチルのようなアラルキルオキシメチル基；又は2-（トリメチルシリル）エトキシメチルのような2-〔トリ（低級アルキル）シリル〕エトキシ低級アルキル基であり、更に好適には、メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、又は2-（トリメチルシリル）エトキシメチルである。

C法における第9工程、第10工程、第11及び第13工程はそれぞれ、第4工程、第8工程、第1工程及び第3工程と同様にして行われる。

第12工程は化合物（12）の二つの保護基（ G^1 基及び G^3 基）を除去して本発明の化合物（I e）を製造する工程であり、第2工程又は第8工程と同様にして行われる。本発明において化合物（12）の保護基が部分的に除去された化合物（13）又は（14）が生成する場合があるが、それらは更に前記と同様の脱保護反応を行うことにより化合物（I e）に変換される（第12a、第12b工程）。

< D 法 >

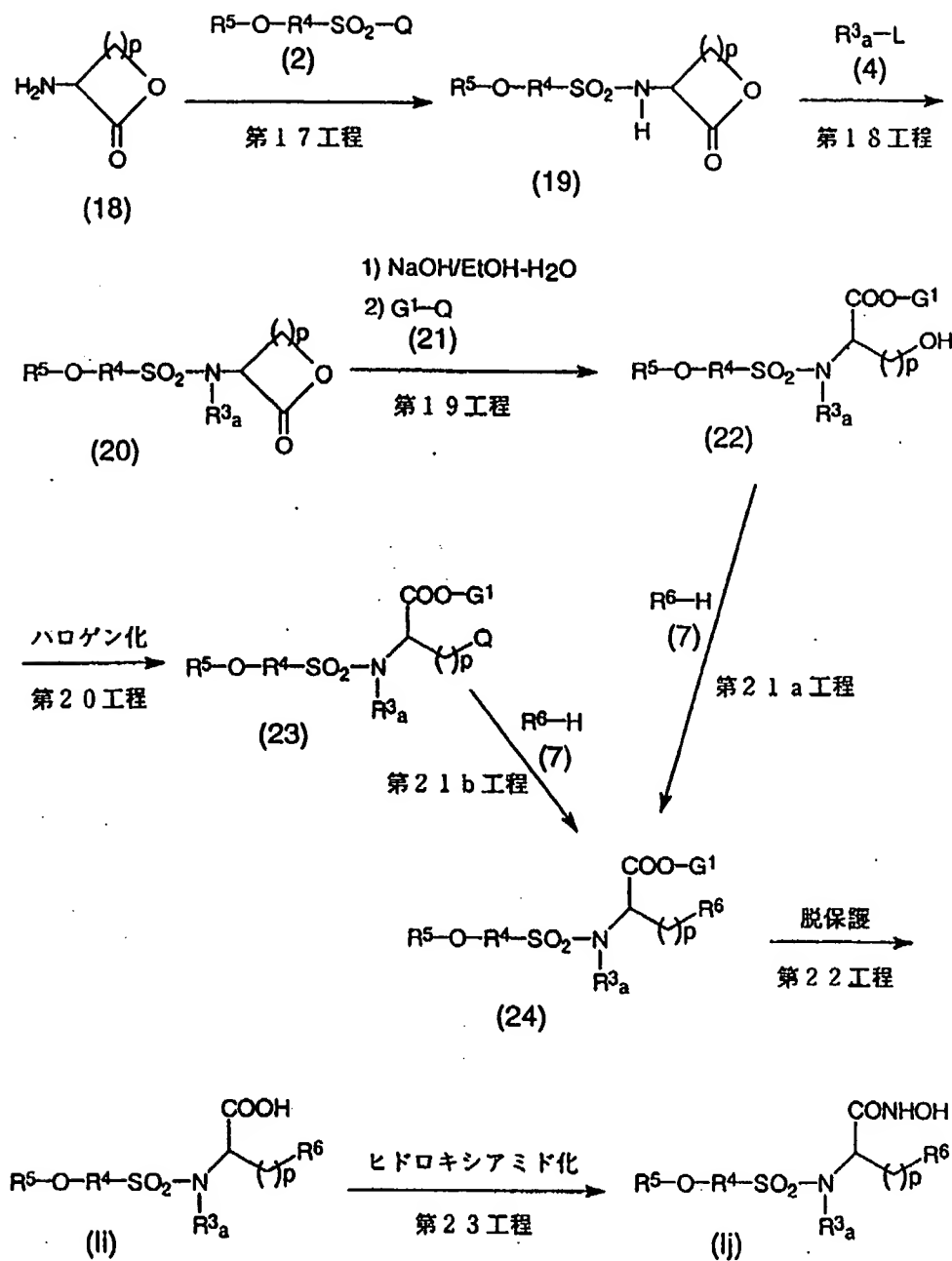


上記式中、

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 A 、 G^1 、 G^3 及び L は、前記と同意義を示す。

D法における第14工程及び第16工程は、それぞれ、A法における第4工程及び第3工程と同様にして行われ、第15（15 a、15 b）工程はC法における第12（12 a、12 b）工程と同様にして行われる。

< E 法 >



上記式中、

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 G^1 、 L 及び Q は、前記と同意義を示し、

p は、1乃至6の整数を示す。好適には2乃至4である。

E法における第17工程、第18工程、第21a工程、第21b工程、第22工程及び第23工程は、それぞれ、第1工程、第4工程、第4工程-a)、第4工程-b)、第2工程及び第3工程と同様にして行われる。

第19工程はラクトン化合物(20)を加水分解した後、生成した化合物とハライド化合物(21)とを反応させることにより、エステル誘導体(22)を製造する工程である。

1) 前段の加水分解反応は有機合成化学において汎用される方法により達成されるが、ラクトン化合物(20)を、溶媒中、塩基で処理する方法が好ましい。

使用される塩基としては、化合物の他の部分に影響を与えないものであれば特に限定はないが、好適にはナトリウムメトキシドのような金属アルコキシド類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムのようなアルカリ金属水酸化物又はアンモニア水、濃アンモニア-メタノールのようなアンモニア類が用いられる。

使用される溶媒としては、通常の加水分解反応に使用されるものであれば特に限定はなく、水；メタノール、エタノール、*n*-プロパノールのようなアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類等の有機溶媒又は水と上記有機溶媒との混合溶媒が好適である。

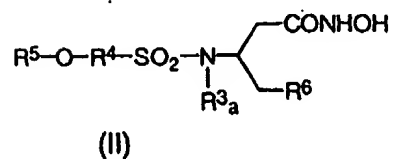
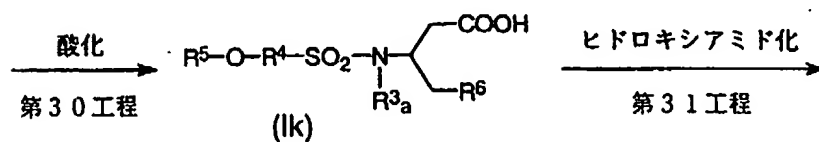
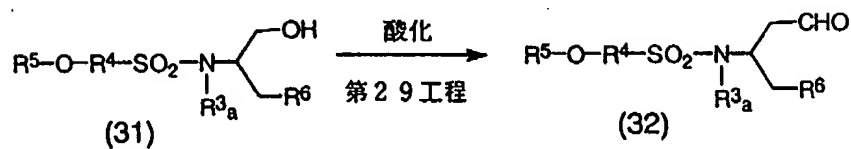
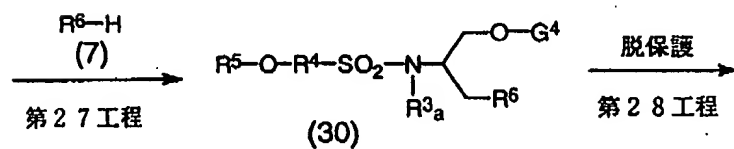
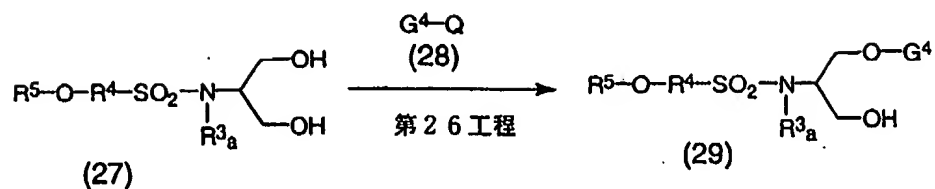
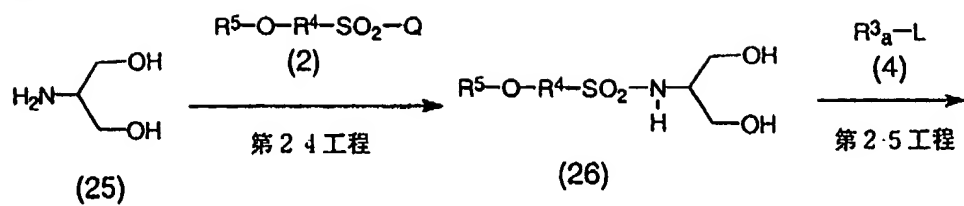
反応温度及び反応時間は、出発物質、溶媒及び使用される塩基等により異なり特に限定はないが、副反応を抑制するために、通常は0乃至150℃で、1乃至10時間実施される。

2) 後段のカルボキシ基の保護反応は、第8工程で述べたカルボキシ基の保護反応と同様に行うことができる。好適には、第8工程で述べた<方法1>に準じて行われる。

第20工程は、化合物(22)の水酸基をハロゲン原子に変換して、化合物(2

3) を製造する工程であり、例えば、三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (DAST) によるフッ素化反応；塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リン、トリフェニルホスフィン／四塩化炭素による塩素化反応；臭化水素酸、臭化チオニル、三臭化リン、トリフェニルホスフィン／四臭化炭素による臭素化反応；又はヨウ化水素酸、三ヨウ化リンによるヨウ素化反応等が、『W.J.Middleton[J.Org.Chem., 40, 574 頁(1975 年)]』に詳述されている方法に従って実施される。

< F 法 >



上記式中、

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、L及びQは、前記と同意義を示し、

G^4 は、水酸基の保護基を示す。

G^4 の定義における「水酸基の保護基」とは、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により除去され得る保護基を示し、好適には、前記「シリル基」であり、更に好適には、前記「トリ低級アルキルシリル基」であり、特に好適には、トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル又はt-ブチルジメチルシリルである。

第24工程はセリノール(25)のアミノ基をスルホニルハライド化合物(2)と反応させて化合物(26)を製造する工程であり、第1工程と同様にして行われる。

第25工程は化合物(26)のスルホンアミド部分のN原子を修飾して化合物(27)を製造する工程であり、第4工程と同様にして行われる。

第26工程はジオール化合物(27)の二つの水酸基のうち一方のみを保護して化合物(29)を製造する工程であり、例えば、トリ低級アルキルシリルハライド化合物(28)と反応させることにより行われる。反応は、例えば『Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York 1991』にシリルエーテル類の合成法として詳述されている方法によって行われる。

第27工程は化合物(29)と化合物(7)とを反応させて、化合物(30)を製造する工程であり、第4工程-a)と同様にして行われる。

第28工程は化合物(30)の水酸基の保護基を除去して化合物(31)を製造する工程であり、例えば『Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York 1991』にシリルエーテル類の分解方法として詳述されている方法によって行われる。

第29工程は化合物(31)の水酸基を酸化してアルデヒド化合物(32)を製造する工程であり、例えば、クロム酸、二酸化マンガ、ジメチルスルホキシド等

を用いて、『K.Omura, A.K.Sharma and D.Swern [J.Org.Chem., 41, 957 頁(1976 年)]及び、S.L.Huang, K.Omura and D.Swern [Tetrahedron, 34, 1651 頁(1978 年)]』に詳述されている方法によって行われる。

第30工程はアルデヒド化合物(32)を酸化して本発明の化合物(Ik)を製造する工程であり、例えば過マンガン酸類、クロム酸、過酸化物、酸素、ハロゲン、次亜ハロゲン酸類、亜ハロゲン酸類、ハロゲン酸類、硝酸等を用いて、『T.Kageyama, Y.Ueno and M.Okawara [Synthesis, 815 頁(1983 年)]及び C.D.Hurd, J.W.Garrett and E.N.Osborne [J.Am.Chem.Soc., 55, 1082 頁(1933 年)]』に詳述されている方法によって行われる。

第31工程は本発明の化合物(Ik)をヒドロキシアミド化して、本発明の化合物(I1)を製造する工程であり、第3工程と同様にして行われる。

上記の各反応において出発原料となる化合物(1)、(6)、(18)及び(25)、並びに副原料となる化合物(2)、(4)、(7)、(9)、(21)及び(28)はそれ自体公知の化合物であるか、公知の化合物から公知の方法に準じて処理することにより得られる。

上記各反応終了後、目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。

例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックス LH-20（ファルマシア社製）、アンバーライト XAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオン HP-20（三菱化成社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアル

キル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体クロマトグラフィーである。）を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

本発明の一般式（I）を有する化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体は、優れたMMP-13阻害作用及びアグリカナゼ阻害作用を有するので、医薬（特に、変形性関節症、慢性関節リウマチのような関節炎の予防剤又は治療剤、或は、乳癌、大腸癌のような癌の増殖、転移若しくは浸潤を抑制するための医薬）として有用であり、その投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤もしくはシロップ剤等による経口投与、または注射剤もしくは座剤等による非経口投与をあげることができる。これらの製剤は賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤などの添加剤を用いて周知の方法で製造される。

ここに、賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、ぶどう糖、マンニット、ソルビットのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、パレイショデンプン、 α -デンプン、デキストリン、カルボキシメチルデンプンのような澱粉誘導体；結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルラン；などの有機系賦形剤；および軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；磷酸カルシウムのような磷酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩；などの無機系賦形剤をあげることができる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイヌのようなワックス類；稠酸：アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DL-ロイシン；脂肪酸ナトリウム塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；

無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；および、上記澱粉誘導体などをあげることができる。

結合剤としては、例えばポリビニルピロリドン、マクロゴールおよび前記賦形剤と同様の化合物をあげることができる。

崩壊剤としては、例えば前記賦形剤と同様の化合物およびクロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類をあげることができる。

安定剤としては、例えばメチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェエノール類；チメロサール；デヒドロ酢酸；およびソルビン酸をあげることができる。

矯味矯臭剤としては、例えば通常使用される、甘味料、酸味料、香料等をあげることができる。

本発明の一般式(Ⅰ)を有する化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体の使用量は症状、年齢、投与方法等によって異なるが、例えば経口投与の場合には、成人に対して1日あたり、下限として0.1mg（好ましくは1mg）、上限として、1000mg（好ましくは100mg）を1回または数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。静脈内投与の場合には、成人に対して1日当たり、下限として0.01mg（好ましくは0.1mg）、上限として、100mg（好ましくは10mg）を1回または数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。

[発明を実施するための最良の形態]

以下に実施例、製剤例及び試験例を挙げて、本発明について更に具体的に詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【実施例】

実施例 1. (±)-N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシン (例示化合物番号 3-179)

(1) (±)-N-(t-ブトキシカルボニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシン アリルエステル

(±)-N-(t-ブトキシカルボニル)ホモセリン アリルエステル 7.79 g (30.0 mmol)、フタルイミド 4.41 g (30.0 mmol) 及びトリフェニルホスフィン 9.45 g (36.0 mmol) にテトラヒドロフラン 75 ml を加え、室温攪拌下にジエチルアゾジカルボキシラート (以下 DEAD と略す) 5.7 ml (36.2 mmol) を滴下し 1 時間攪拌後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) に付し、標記の化合物 8.46 g を白色粉末として得た (収率 73%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:
7.86-7.83 (2H, m), 7.74-7.70 (2H, m), 5.92-5.77 (1H, m),
5.31-5.19 (3H, m), 4.51-4.39 (3H, m), 3.80 (2H, t, $J=7\text{Hz}$),
2.30-2.07 (2H, m), 1.44 (9H, s)。

(2) (±)-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシン アリルエステル

a) (1) で得た (±)-N-(t-ブトキシカルボニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシン アリルエステル 5.60 g (14.4 mmol) をジクロロメタン 30 ml に溶解し、氷冷下にトリフルオロ酢酸 14 ml を加え室温で 2 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣に 6 N 塩酸を加えてジエチルエーテルで抽出し、水層を炭酸カリウムでアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮し、残渣にヘキサンを加えて濾過することにより白色粉末 3.77 g を得た (脱 Boc 体; 収率 91%)。

b) 上記 a) で得た白色粉末 3.71 g (12.9 mmol) をジクロロメタン 40 ml に溶解し、トリエチルアミン 4.5 ml (32.4 mmol) を加えた後、

4-フェノキシベンゼンスルホンクロリド 3.64 g (13.5 mmol) のジクロロメタン溶液 10 ml を氷冷下に滴下し、室温で 6 時間攪拌した。溶媒を減圧留去、残渣に 1 N 塩酸を加えて酸性とし酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、残渣にジイソプロピルエーテルを加えて析出する結晶を濾取し、標記の化合物 6.30 g を白色粉末として得た (収率 94%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm :
7.86-7.70 (6H, m), 7.40 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.22 (1H, t, $J=7\text{Hz}$),
7.07-6.98 (4H, m), 5.77-5.60 (1H, m), 5.49 (1H, d, $J=9\text{Hz}$),
5.20-5.13 (2H, m), 4.36-4.22 (2H, m), 4.13-4.05 (1H, m),
3.97-3.86 (1H, m), 3.79-3.68 (1H, m), 2.20-2.13 (2H, m)。

(3) (±)-N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホン)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシン アリルエステル

(2) で得た (±)-N-(4-フェノキシベンゼンスルホン)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシン アリルエステル 2.00 g (3.8 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、ヨウ化メチル 0.83 g (5.8 mmol) と炭酸カリウム 5.34 g (38.4 mmol) を加えて室温で 1 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液に水を加えて酢酸エチルで抽出し有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) に付し、標記の化合物 1.90 g を無色油状物として得た (収率 93%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm :
7.87-7.70 (6H, m), 7.40 (2H, t, 7Hz), 7.22 (1H, t, $J=7\text{Hz}$),
7.08-6.98 (4H, m), 5.80-5.66 (1H, m), 5.28-5.19 (2H, m),
4.78 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$, 5Hz), 4.49-4.37 (2H, m), 3.88-3.70 (2H, m),
2.93 (3H, s), 2.36-2.23 (1H, m), 2.10-1.96 (1H, m)。

(4) (±)-N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシン

(3) で得た (±)-N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシン アリルエステル 1.88 g (3.5 mmol) をジオキサン 33 ml に溶解し、水 1.75 ml、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 8.2 mg (0.007 mmol) 及びピロリジン 0.45 ml (5.3 mmol) を順次加えて室温で4時間撹拌した。1N塩酸を加えて酸性とし酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄して標記の化合物 1.64 g を白色粉末として得た (収率 94%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆)

δ ppm :

7.86-7.71 (6H, m), 7.44-7.36 (2H, m), 7.24-7.17 (1H, m),

7.80-6.97 (4H, m), 4.70 (1H, dd, J=10Hz, 6Hz), 3.88-3.71 (2H, m),

2.94 (3H, s), 2.38-2.24 (1H, m), 2.07-1.93 (1H, m)。

実施例 2. (±)-N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシンアミド (例示化合物番号 3-26)

実施例 1 で得た (±)-N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシン 1.50 g (3.0 mmol) をジクロロメタン 15 ml-テトラヒドロフラン 7.5 ml の混合液に溶解、N, N'-カルボニルジイミダゾール 0.60 g (3.7 mmol) を加えて室温で2時間撹拌した。この反応液を、50% (wt.) ヒドロキシルアミン水溶液 1.86 ml (30.3 mmol) とテトラヒドロフラン 8 ml 及び t-ブタノール 4 ml の混合液へ氷冷撹拌下に滴下し、3時間撹拌した。

1N塩酸を加えて酸性として酢酸エチルで抽出し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒:

酢酸エチル) に付して標記の化合物 0.95 g を淡黄色非晶性固体として得た (収率 61%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:
 9.38 (1H, br.s), 7.85-7.80 (2H, m), 7.77-7.71 (2H, m),
 7.62-7.59 (2H, m), 7.45-7.40 (2H, m), 7.29-7.17 (2H, m),
 7.09-7.06 (2H, m), 6.84-6.81 (2H, m), 4.33 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$, 5Hz),
 3.67-3.61 (1H, m), 3.50-3.43 (1H, m), 2.93 (3H, s),
 2.38-2.27 (1H, m), 1.61-1.53 (1H, m)。

実施例 3. (±)-N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-[2-(チアゾリジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシン

(1) (±)-N-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-[2-(チアゾリジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシン アリルエステル

フタルイミドの代わりにチアゾリジン-2, 4-ジオンを用いて実施例 1-(1) と同様に反応を行ない、標記の化合物を無色油状物として得た (収率 68%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:
 5.98-5.84 (1H, m), 5.38-5.23 (3H, m), 4.63 (1H, dt, $J=5\text{Hz}$, 1Hz),
 4.43-4.34 (1H, m), 3.94 (2H, s), 3.75 (2H, t, $J=7\text{Hz}$),
 2.24-1.98 (2H, m), 1.46 (9H, s)。

(2) (±)-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-[2-(チアゾリジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシン アリルエステル

(±)-N-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-(2-フタルイミドエチル) グリシン アリルエステルの代わりに (1) で得た (±)-N-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-[2-(チアゾリジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシン アリルエステルを用いて実施例 1-(2)-a) 及び b) と同様に反応を行ない、標記の化合物を淡黄色油状物として得た (収率 43%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.82-7.77 (2H, m), 7.41 (2H, t, J=7Hz), 7.23 (1H, t, J=7Hz),
 7.08-6.99 (4H, m), 5.82-5.67 (1H, m), 5.44 (1H, d, J=10Hz),
 5.27-5.21 (2H, m), 4.43 (2H, d, J=5Hz), 4.08-4.00 (1H, m),
 3.95-3.82 (3H, m), 3.73-3.63 (1H, m), 2.14-2.06 (2H, m)。

(3) (±) -N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2-[2-
 -(チアゾリジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシン アリルエステ
 ル

(±) -N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2-(2-フタルイミド
 エチル) グリシン アリルエステルの代わりに (2) で得た (±) -N-(4-フ
 エノキシベンゼンスルホニル) -2-[2-(チアゾリジン-2, 4-ジオン-3
 -イル) エチル] グリシン アリルエステルを用いて実施例 1-(3) と同様に反
 応を行ない、標記の化合物を無色非晶性固体として得た (収率 88%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.78-7.73 (2H, m), 7.42 (2H, t, J=8Hz), 7.23 (1H, t, J=8Hz),
 7.08-6.99 (4H, m), 5.78-5.64 (1H, m), 5.37-5.19 (2H, m),
 4.70 (1H, dd, J=10Hz, 6Hz), 4.48-4.36 (2H, m), 3.98 (2H, s),
 3.83-3.67 (2H, m), 2.87 (3H, s), 2.29-2.17 (1H, m), 2.07-1.92 (1H, m)。

(4) (±) -N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2-[2-
 -(チアゾリジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシン

(±) -N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2-(2-
 フタルイミドエチル) グリシン アリルエステルの代わりに (3) で得た (±) -
 N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2-[2-(チアゾリ
 ジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシン アリルエステルを用いて実
 施例 1-(4) と同様に反応を行ない、標記の化合物を淡黄色非晶性固体として得
 た (収率; 定量的)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.78-7.73 (2H, m), 7.45-7.37 (2H, m), 7.25-7.19 (1H, m),
 7.08-6.99 (4H, m), 4.22 (1H, dd, J=10Hz, 6Hz), 3.96 (2H, s),
 3.80-3.62 (2H, m), 2.86 (3H, s), 2.32-2.18 (1H, m), 2.03-1.88 (1H, m)。

実施例 4. (±) -N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2-[2-(チアゾリジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシンアミド (例示化合物番号 5-44)

(±) -N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2-(2-フタリイミドエチル) グリシンの代わりに実施例 3 で得た (±) -N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2-[2-(チアゾリジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシンを用いて実施例 2 と同様に反応を行ない、標記の化合物を無色非晶性固体として得た (収率 60%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

9.17 (1H, br.s), 7.78-7.20 (2H, m), 7.48-7.39 (2H, m),
 7.30-7.04 (6H, m), 4.33 (1H, dd, J=8Hz, 6Hz), 3.96 (1H, d, J=18Hz),
 3.94 (1H, d, J=18Hz), 3.58-3.51 (1H, m), 3.45-3.38 (1H, m),
 2.86 (3H, s), 2.30-2.21 (1H, m), 1.67-1.53 (1H, m)。

実施例 5. (±) -N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2-[2-(キナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシン (例示化合物番号 1-178)

(1) (±) -2-[2-(1-ベンジルオキシメチルキナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] -N-(t-ブトキシカルボニル) グリシン アリルエステル

フタリイミドの代わりに 1-ベンジルオキシメチルキナゾリン-2, 4-ジオンを用いて実施例 1-(1) と同様に反応を行ない、標記の化合物を無色油状物として得た (収率 76%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.18 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 7.67 (1H, dt, J=8Hz, 1Hz),
 7.48 (1H, br.d, J=8Hz), 7.31-7.25 (6H, m), 5.88-5.66 (3H, m),
 5.53 (1H, br.d, J=9Hz), 5.24 (1H, br.d, J=17Hz),
 5.16 (1H, br.d, J=10Hz), 4.71 (2H, s), 4.49-4.42 (3H, m),
 4.28-4.10 (2H, m), 2.24-2.17 (2H, m)。

(2) (±) - 2 - [2 - (1 - ベンジルオキシメチルキナゾリン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) グリシン アリルエステル

(±) - N - (t - ブトキシカルボニル) - 2 - (2 - フタルイミドエチル) グリシン アリルエステルの代わりに (1) で得た (±) - 2 - [2 - (1 - ベンジルオキシメチルキナゾリン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - (t - ブトキシカルボニル) グリシン アリルエステルを用いて実施例 1 - (2) - a) 及び b) と同様に反応を行ない、標記の化合物を無色油状物として得た (収率 88%)。

¹H - 核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.15 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 7.82-7.77 (2H, m),
 7.67 (1H, dt, J=8Hz, 1Hz), 7.48 (1H, br.d, J=8Hz), 7.43-7.35 (2H, m),
 7.32-7.18 (7H, m), 7.05-6.94 (4H, m), 5.90 (1H, d, J=9Hz),
 5.68-5.54 (3H, m), 5.15-5.08 (2H, m), 4.71 (2H, s), 4.35-4.03 (5H, m),
 2.37-2.23 (1H, m), 2.18-2.05 (1H, m)。

(3) (±) - 2 - [2 - (1 - ベンジルオキシメチルキナゾリン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - メチル - N - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) グリシン アリルエステル

(±) - N - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) - 2 - (2 - フタルイミドエチル) グリシン アリルエステルの代わりに (2) で得た (±) - 2 - [2 - (1 - ベンジルオキシメチルキナゾリン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) グリシン アリルエステルを用いて実施例

1-(3)と同様に反応を行ない、標記の化合物を淡黄色油状物として得た(収率; 定量的)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:
 8.16 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 1Hz), 7.80-7.74 (2H, m),
 7.67 (1H, dt, $J=8\text{Hz}$, 1Hz), 7.48 (1H, br.d, $J=8\text{Hz}$), 7.43-7.36 (2H, m),
 7.31-7.18 (7H, m), 7.08-6.97 (4H, m), 5.82-5.67 (3H, m),
 5.28-5.18 (2H, m), 4.83 (1H, dd, $J=11\text{Hz}$, 6Hz), 4.70 (2H, s),
 4.50-4.37 (2H, m), 4.22-4.04 (2H, m), 2.98 (3H, s), 2.33-2.20 (1H, m),
 2.13-1.98 (1H, m)。

(4) (±)-2-[2-(1-ベンジルオキシメチルキナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル)エチル]-N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)グリシン

(±)-N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシン アリルエステルの代わりに(3)で得た(±)-2-[2-(1-ベンジルオキシメチルキナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル)エチル]-N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)グリシン アリルエステルを用いて実施例1-(4)と同様に反応を行ない、標記の化合物を淡黄色非晶性固体として得た(収率99%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:
 8.15 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 1Hz), 7.78-7.72 (2H, m),
 7.67 (1H, dt, $J=8\text{Hz}$, 1Hz), 7.47 (1H, br.d, $J=8\text{Hz}$),
 7.40-7.23 (8H, m), 7.16 (1H, br.t, $J=8\text{Hz}$), 7.04-6.95 (4H, m),
 5.69 (2H, br.s), 4.82 (1H, dd, $J=10\text{Hz}$, 6Hz), 4.68 (2H, s),
 4.18-3.99 (2H, m), 3.70 (2H, s), 2.96 (3H, s), 2.35-2.22 (1H, m),
 2.09-1.95 (1H, m)。

(5) (±)-N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-[2

— (キナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシン

a) 20%水酸化パラジウム/炭素の50%含水物0.42g (0.30mmol) をメタノール30mlに懸濁し、(4) で得た (±)-2-[2-(1-ベンジルオキシメチルキナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル]-N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシン1.89g (3.0mmol) のテトラヒドロフラン溶液30mlを加え、水素雰囲気下に50℃で2時間激しく攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮して (±)-2-[2-(1-ヒドロキシメチルキナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル]-N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンカルボニル) グリシン1.62g を無色非晶性固体として得た。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl₃) δ ppm:
8.15 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 7.75-7.65 (3H, m), 7.45 (1H, br.d, J=8Hz),
7.42-7.33 (2H, m), 7.29-7.16 (2H, m), 7.06-6.94 (4H, m),
5.68 (1H, d, J=11Hz), 5.58 (1H, d, J=11Hz),
4.79 (1H, dd, J=10Hz, 6Hz), 4.19-4.03 (2H, m), 2.91 (3H, s),
2.35-2.21 (1H, m), 2.07-1.92 (1H, m)。

b) 上記a) で得た1-ヒドロキシメチル体をテトラヒドロフラン30mlに溶解し、1N水酸化ナトリウム15mlを加えて1時間攪拌し、6N塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮し、残留固形物をジエチルエーテルで洗浄して標記の化合物1.33gを白色粉末として得た (収率87%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl₃-DMSO-d₆) δ ppm:
10.60 (1H, br.s), 8.06 (1H, br.d, J=8Hz), 7.83-7.77 (2H, m),
7.55 (1H, dt, J=8Hz, 1Hz), 7.43-7.35 (2H, m), 7.23-7.14 (3H, m),
7.08-6.97 (4H, m), 4.76 (1H, dd, J=11Hz, 6Hz), 4.18-4.00 (2H, m),
2.98 (3H, s), 2.38-2.24 (1H, m), 2.12-1.96 (1H, m)。

実施例 6. (±) -N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-[2-(キナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル)エチル]グリシンアミド (例示化合物番号 1-25)

(±) -N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシンの代わりに実施例 5 で得た (±) -N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-[2-(キナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル)エチル]グリシンを用いて実施例 2 と同様に反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 93%)。

融点: 126-128°C (分解)

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

11.45 (1H, s), 10.76 (1H, d, J=1Hz), 8.95-8.94 (1H, m),
7.91 (1H, d, J=7Hz), 7.79-7.76 (2H, m), 7.68-7.64 (1H, m),
7.47-7.41 (2H, m), 7.26-7.05 (7H, m), 4.32 (1H, dd, J=9Hz, 6Hz),
3.80-3.68 (2H, m), 2.95 (3H, s), 1.94-1.75 (2H, m)。

実施例 7. (±) -N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-[2-(キナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル)エチル]グリシン (例示化合物番号 1-177)

(1) (±) -2-[2-(1-ベンジルオキシメチルキナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル)エチル]-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)グリシン

実施例 5-(2) で得た (±) -2-[2-(1-ベンジルオキシメチルキナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル)エチル]-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)グリシン アリルエステルを用いて実施例 1-(4) と同様に脱アリル反応を行い、標記の化合物を淡黄色非晶性固体として得た (収率; 定量的)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.14 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 7.80-7.74 (2H, m),
7.38 (1H, dt, J=8Hz, 1Hz), 7.48 (1H, br.d, J=8Hz),
7.42-7.34 (2H, m), 7.31-7.17 (7H, m), 7.05-7.01 (2H, m),

6.98-6.93 (2H, m), 5.92 (1H, br.d, J=9Hz), 5.68 (2H, br.s),
 4.68 (2H, s), 4.24-4.02 (3H, m), 2.35-2.22 (1H, m),
 2.16-2.04 (1H, m)。

(2) (±) -N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2-[2-(キナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシン

(1) で得た (±) -2-[2-(1-ベンジルオキシメチルキナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] -N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンを用いて実施例 5-(5)-a) 及び b) と同様に脱ベンジルオキシメチル反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 89%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

11.43 (1H, s), 8.19 (1H, br.d, J=9Hz), 7.91 (1H, br.d, J=7Hz),
 7.80-7.75 (2H, m), 7.66 (1H, dt, J=7Hz, 1Hz), 7.49-7.42 (2H, m),
 7.27-7.03 (7H, m), 4.02-3.77 (3H, m), 2.02-1.72 (2H, m)。

実施例 8. (±) -N-ヒドロキシ-Nα-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2-[2-(2-キナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシンアミド (例示化合物番号 1-9)

実施例 7 で得た (±) -N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2-[2-(キナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシンを用いて実施例 2 と同様にヒドロシアミド化反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 73%)。

融点: 184-185℃ (分解)

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

11.42 (1H, s), 10.58 (1H, d, J=2Hz), 8.90 (1H, d, J=2Hz),
 8.10 (1H, d, J=9Hz), 7.92-7.90 (1H, m), 7.80-7.75 (2H, m),
 7.67-7.63 (1H, m), 7.47-7.40 (2H, m), 7.25-7.16 (3H, m),
 7.11-7.04 (4H, m), 3.89-3.82 (1H, m), 3.78-3.67 (2H, m),

1.86-1.76 (1H, m), 1.69-1.60 (1H, m)。

実施例 9. (±) - N - (4-メトキシベンゼンスルホニル) - 2 - [2 - (ピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシン

(1) (±) - 2 - [2 - (1-ベンジルオキシメチルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] - N - (t-ブトキシカルボニル) グリシン アリルエステル

フタルイミドの代わりに 1-ベンジルオキシメチルピリミジン-2, 4-ジオンを用いて実施例 1 - (1) と同様に反応を行ない、標記の化合物を無色油状物として得た (収率 78%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm :
7.36-7.30 (5H, m), 7.24 (1H, d, J=8Hz), 5.96-5.82 (1H, m),
5.74 (1H, d, J=8Hz), 5.50 (1H, br.d, J=9Hz), 5.35-5.21 (4H, m),
4.64 (2H, s), 4.57 (2H, br.d, J=6Hz), 4.48-4.37 (1H, m),
4.12-3.95 (2H, m), 2.17-2.09 (2H, m)。

(2) (±) - 2 - [2 - (1-ベンジルオキシメチルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] - N - (4-メトキシベンゼンスルホニル) グリシン
アリルエステル

(±) - N - (t-ブトキシカルボニル) - 2 - (2-フタルイミドエチル) グリシン アリルエステルの代わりに (1) で得た (±) - 2 - [2 - (1-ベンジルオキシメチルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] - N - (t-ブトキシカルボニル) グリシン アリルエステルを、4-フェノキシベンゼンスルホニルクロリドの代わりに 4-メトキシベンゼンスルホニルクロリドを用いて実施例 1 - (2) - a) 及び b) と同様に反応を行い、標記の化合物を無色油状物として得た (収率 93%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm :
7.81-7.76 (2H, m), 7.36-7.30 (5H, m), 7.24 (1H, d, J=8Hz),

6.95-6.89 (2H, m), 5.80-5.62 (3H, m), 5.23-5.14 (4H, m),
 4.64 (2H, s), 4.39-4.27 (2H, m), 4.20-4.04 (2H, m),
 3.97-3.87 (1H, m), 3.84 (3H, s), 2.25-1.98 (2H, m)。

(3) (±) - 2 - [2 - (1 - ベンジルオキシメチルピリミジン - 2, 4 - ジオ
 ン - 3 - イル) エチル] - N - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) グリシン

(2) で得た (±) - 2 - [2 - (1 - ベンジルオキシメチルピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) グリシン アリルエステルを用いて実施例 1 - (4) と同様に脱アリル反応を行ない、標記の化合物を無色非晶性固体として得た (収率 25%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm :
 7.81-7.76 (2H, m), 7.35-7.27 (6H, m), 6.96-6.91 (2H, m),
 5.90 (1H, br.d, J=9Hz), 5.76 (1H, d, J=8Hz), 5.23 (2H, s),
 4.63 (2H, s), 4.10-3.88 (3H, m), 3.84 (3H, s), 2.38-2.15 (1H, m),
 2.08-1.97 (1H, m)。

(4) (±) - N - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - 2 - [2 - (ピリミジ
 ン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] グリシン

(3) で得た (±) - 2 - [2 - (1 - ベンジルオキシメチルピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) グリシンを用いて実施例 5 - (5) - a) 及び b) と同様に反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 89%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆)
 δ ppm :
 10.47 (1H, br.d, J=6Hz), 7.83-7.77 (2H, m), 7.13 (1H, dd, J=8Hz, 6Hz),
 6.97-6.92 (2H, m), 6.05 (1H, br.d, J=9Hz), 6.64 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz),
 4.14-3.88 (3H, m), 3.85 (3H, s), 2.23-1.97 (2H, m)。

実施例 10. (±)-N-ヒドロキシ-N α -(4-メトキシベンゼンスルホニル)-2-[2-ピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシンアミド (例示化合物番号 5-43)

実施例 9 で得た (±)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-2-[2-(ピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシンを用いて実施例 2 と同様にヒドロキシアミド化反応を行ない、標記の化合物を淡桃色粉末として得た(収率 59%)。

融点: 112-115℃ (分解)

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

11.09 (1H, br.d, J=6Hz), 10.53 (1H, br.s), 8.87 (1H, br.s),
7.93 (1H, d, J=9Hz), 7.73-7.66 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J=8Hz, 6Hz),
7.06-7.01 (2H, m), 5.55 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 3.82 (3H, s),
3.75-3.54 (3H, m), 1.77-1.68 (1H, m), 1.58-1.49 (1H, m)。

実施例 11. (±)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-2-[2-(キナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシン (例示化合物番号 1-168)

(1) (±)-N-(t-ブトキシカルボニル)-2-[2-[1-(2-トリメチルシリル) エトキシメチルキナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル] エチル] グリシン ベンジルエステル

(±)-N-(t-ブトキシカルボニル) ホモセリン アリルエステルの代わりに (±)-N-(t-ブトキシカルボニル) ホモセリン ベンジルエステルを、フタルイミドの代わりに 1-(2-トリメチルシリル) エトキシメチルキナゾリン-2, 4-ジオンを用いて実施例 1-(1) と同様に反応を行ない、標記の化合物を無色油状物として得た (収率 79%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.17 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 7.66 (1H, dt, J=8Hz, 1Hz),
7.43 (1H, br.d, J=8Hz), 7.39-7.25 (6H, m), 5.55-5.51 (3H, m),

5.02 (1H, br.d, J=13Hz), 4.96 (1H, br.d, J=13Hz), 4.53-4.45 (1H, m),
4.30-4.12 (2H, m), 3.75-3.68 (2H, m), 2.26-2.17 (2H, m), 1.44 (9H, s),
0.98-0.91 (2H, m), -0.02 (9H, s)。

(2) (±) -N-(4-メトキシベンゼンスルホニル) -2-[2-(キナゾリ
ン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシン ベンジルエステル

(±) -N-(*t*-ブトキシカルボニル) -2-(2-フタルイミドエチル) グ
リシン アリルエステルの代わりに(1)で得た(±) -N-(*t*-ブトキシカル
ボニル) -2-[2-[1-(2-トリメチルシリル) エトキシメチルキナゾリン
-2, 4-ジオン-3-イル] エチル] グリシン ベンジルエステルを、4-フェ
ノキシベンゼンスルホニルクロリドの代わりに4-メトキシベンゼンスルホニルク
ロリドを用いて実施例1-(2)-a)及びb)と同様に反応を行ない、標記の化
合物を淡黄色粉末として得た(収率27%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

9.57 (1H, br.s), 8.07 (1H, br.d, J=8Hz), 7.79-7.74 (2H, m),
7.61 (1H, dt, J=8Hz, 1Hz), 7.29-7.09 (7H, m), 6.88-6.83 (2H, m),
6.24 (1H, br.d, J=9Hz), 4.85 (1H, d, J=13Hz), 4.76 (1H, d, J=13Hz),
4.32-4.02 (3H, m), 3.82 (3H, s), 2.46-2.05 (2H, m)。

(3) (±) -N-(4-メトキシベンゼンスルホニル) -2-[2-(キナゾリ
ン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシン

(2)で得た(±) -N-(4-メトキシベンゼンスルホニル) -2-[2-(キ
ナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシン ベンジルエステルを用
いて実施例5-(5)-a)と同様に脱ベンジル反応を行ない、標記の化合物を白
色粉末として得た(収率85%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

12.69 (1H, br.s), 11.42 (1H, s), 8.05 (1H, br.d, J=9Hz),
7.91 (1H, d, J=8Hz), 7.72-7.63 (3H, m), 7.22-7.16 (2H, m),

7.05-7.01 (2H, m), 4.00-3.93 (1H, m), 3.87-3.74 (5H, m),
1.98-1.89 (1H, m), 1.82-1.73 (1H, m)。

実施例 12. (±) -N-ヒドロキシ-N α -(4-メトキシベンゼンスルホニル)-2-[2-(キナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシンアミド (例示化合物番号 1-2)

実施例 11 で得た (±) -N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-2-[2-(キナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシンを用いて実施例 2 と同様にヒドロキシアミド化反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 83%)。

融点: 173-174°C (分解)

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

11.41 (1H, br.s), 10.56 (1H, br.s), 8.87 (1H, br.s),
7.96-7.90 (2H, m), 7.73-7.63 (3H, m), 7.22-7.15 (2H, m),
7.04-7.00 (2H, m), 3.90-3.65 (6H, m), 1.89-1.75 (1H, m),
1.68-1.59 (1H, m)。

実施例 13. (±) -N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-[2-(ピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシン (1)
(±) -2-[2-(1-ベンジルオキシメチルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] -N-(*t*-ブトキシカルボニル) グリシン ベンジルエステル

(±) -N-(*t*-ブトキシカルボニル) ホモセリン アリルエステルの代わりに (±) -N-(*t*-ブトキシカルボニル) ホモセリン ベンジルエステルを、フタルイミドの代わりに 1-ベンジルオキシメチルピリミジン-2, 4-ジオンを用いて実施例 1-(1) と同様に反応を行ない、標記の化合物を淡黄色油状物として得た (収率 74%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.47-7.30 (10H, m), 7.21 (1H, d, J=8Hz), 5.70 (1H, d, J=8Hz),

5.54 (1H, d, J=9Hz), 5.19 (2H, s), 5.10 (2H, s), 4.63 (2H, s),
4.50-4.42 (1H, m), 4.08-3.97 (2H, m), 2.18-2.10 (2H, m), 1.44 (9H, s)。

(2) (±) - 2 - [2 - (1 - ベンジルオキシメチルピリミジン - 2, 4 - ジオ
ン - 3 - イル) エチル] - N - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) グリシン ベ
ンジルエステル

(±) - N - (t - ブトキシカルボニル) - 2 - (2 - フタルイミドエチル) グ
リシン アリルエステルの代わりに (1) で得た (±) - 2 - [2 - (1 - ベンジ
ルオキシメチルピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - (t - ブ
トキシカルボニル) グリシン ベンジルエステルを用いて実施例 1 - (2) - a)
及び b) と同様に反応を行ない、標記の化合物を淡黄色油状物として得た (収率 7
9%)。

¹H - 核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm :
7.79-7.73 (2H, m), 7.42-7.28 (10H, m), 7.24-7.17 (4H, m),
7.04-6.99 (2H, m), 6.94-6.89 (2H, m), 5.91 (1H, d, J=9Hz),
5.69 (1H, d, J=8Hz), 5.19 (2H, s), 4.93 (1H, d, J=12Hz),
4.84 (1H, d, J=12Hz), 4.63 (2H, s), 4.21-4.08 (2H, m),
3.98-3.89 (1H, m), 2.32-2.19 (1H, m), 2.12-2.00 (1H, m)。

(3) (±) - 2 - [2 - (1 - ベンジルオキシメチルピリミジン - 2, 4 - ジオ
ン - 3 - イル) エチル] - N - メチル - N - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル)
グリシン ベンジルエステル

(2) で得た (±) - 2 - [2 - (1 - ベンジルオキシメチルピリミジン - 2,
4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) グ
リシン ベンジルエステルを用いて実施例 1 - (3) と同様にメチル化反応を行な
い、標記の化合物を無色油状物として得た (収率 92%)。

¹H - 核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm :
7.74-7.68 (2H, m), 7.44-7.36 (2H, m), 7.35-7.28 (8H, m),

7.25-7.19 (4H, m), 7.06-7.01 (2H, m), 6.93-6.87 (2H, m),
 5.74 (1H, d, J=8Hz), 5.23 (2H, s), 5.02 (1H, d, J=12Hz),
 4.93 (1H, d, J=12Hz), 4.82 (1H, dd, J=10Hz, 5Hz), 4.62 (2H, s),
 4.16-3.96 (2H, m), 2.89 (3H, s), 2.28-2.15 (1H, m), 2.08-1.93 (1H, m)。

(4) (±) -N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2-[2-(ピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシン

(3) で得た (±) -2-[2-(1-ベンジルオキシメチルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] -N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシン ベンジルエステルを用いて実施例5-(5)-a) 及び b) と同様に脱ベンジル反応及び脱ベンジルオキシメチル反応を行ない、標記の化合物を無色非晶性固体として得た (収率85%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl₃) δ ppm:
 9.90-9.88 (1H, m), 7.77-7.12 (2H, m), 7.45-7.34 (2H, m),
 7.23-7.17 (2H, m), 7.06-6.99 (4H, m), 5.76 (1H, d, J=8Hz),
 4.76 (1H, t, J=7Hz), 3.96 (2H, t, J=7Hz), 2.86 (3H, s),
 2.34-2.09 (1H, m), 1.97-1.84 (1H, m)。

実施例14. (±) -N-ヒドロキシ-N_α-メチル-N_α-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2-[2-ピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシンアミド (例示化合物番号5-29)

実施例13で得た (±) -N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2-[2-(ピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシンを用いて実施例2と同様にヒドロシアミド化反応を行ない、標記の化合物を無色非晶性固体として得た (収率87%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl₃) δ ppm:
 10.05 (1H, s), 10.04 (1H, s), 8.53 (1H, s), 7.70 (2H, d, J=9Hz),
 7.42-7.38 (2H, m), 7.25-7.19 (2H, m), 7.07-6.98 (4H, m),

5.73 (1H, d, J=10Hz), 4.12 (1H, dd, J=14Hz, 7Hz), 3.80 (2H, t, J=6Hz),
2.84 (3H, s), 2.30-2.22 (1H, m), 1.58-1.53 (1H, m)。

実施例 15. (±) - 2 - [2 - (5 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - メチル - N - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) グリシン

(1) (±) - 2 - [2 - (1 - ベンジルオキシメチル - 5 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - (t - ブトキシカルボニル) グリシン ベンジルエステル

(±) - N - (t - ブトキシカルボニル) ホモセリン アリルエステルの代わりに (±) - N - (t - ブトキシカルボニル) ホモセリン ベンジルエステルを、フタルイミドの代わりに 1 - ベンジルオキシメチル - 5 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジオンを用いて実施例 1 - (1) と同様に反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 51%)。

¹H - 核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl₃) δ ppm :

7.34-7.28 (10H, m), 7.06 (1H, s), 5.71 (1H, d, J=8Hz),
5.20 (2H, s), 5.13 (1H, d, J=12Hz), 5.08 (1H, d, J=12Hz),
4.60 (2H, s), 4.18-4.07 (3H, m), 3.58-3.47 (1H, m), 2.19-2.09 (1H, m),
1.98-1.82 (4H, m), 1.55 (9H, s) 。

(2) (±) - 2 - [2 - (1 - ベンジルオキシメチル - 5 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) グリジン ベンジルエステル

(±) - N - (t - ブトキシカルボニル) - 2 - (2 - フタルイミドエチル) グリジン アリルエステルの代わりに (1) で得た (±) - 2 - [2 - (1 - ベンジルオキシメチル - 5 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - (t - ブトキシカルボニル) グリジン ベンジルエステルを用いて実施例 1 - (2) - a) 及び b) と同様に反応を行ない、標記の化合物を無色非晶性固体とし

て得た (収率 64%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm :
 7.77 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.39 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.35-7.27 (8H, m),
 7.22-7.15 (2H, m), 7.06-7.00 (3H, m), 6.92 (2H, dt, $J=9\text{Hz}$, 3Hz),
 5.95 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 5.18 (2H, s), 4.90 (1H, d, $J=12\text{Hz}$),
 4.84 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 4.61 (2H, s), 4.22-4.08 (2H, m),
 4.00-3.90 (1H, m), 2.32-2.20 (1H, m), 2.12-1.99 (1H, m),
 1.86 (3H, s)。

(3) (±) - 2 - [2 - (1 - ベンジルオキシメチル - 5 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - メチル - N - (4 - フェノキシベンゼンスルホン) グリシン ベンジルエステル

(2) で得た (±) - 2 - [2 - (1 - ベンジルオキシメチル - 5 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - (4 - フェノキシベンゼンスルホン) グリシン ベンジルエステルを用いて実施例 1 - (3) と同様にメチル化反応を行ない、標記の化合物を無色油状物として得た (収率 94%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm :
 7.71 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.43-7.24 (11H, m), 7.22-7.17 (2H, m),
 7.06-7.02 (3H, m), 6.90 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.23 (2H, s),
 5.01 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 4.96 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 4.86-4.78 (1H, m),
 4.61 (2H, s), 4.08-3.96 (2H, m), 2.86 (3H, s), 2.34-2.18 (1H, m),
 2.12-2.00 (1H, m), 1.58 (3H, s)。

(4) (±) - 2 - [2 - (5 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - メチル - N - (4 - フェノキシベンゼンスルホン) グリシン

(3) で得た (±) - 2 - [2 - (1 - ベンジルオキシメチル - 5 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - メチル - N - (4 - フェノキシベンゼンスルホン) グリシン ベンジルエステルを用いて 5 - (5) - a) 及

びb)と同様に脱ベンジル反応及び脱ベンジルオキシメチル反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た(収率39%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル(270MHz, CDCl₃) δppm:

9.79 (1H, d, J=3Hz), 7.74 (2H, d, J=5Hz), 7.38 (2H, t, J=3Hz),

7.31-7.22 (1H, m), 7.08-6.95 (5H, m), 4.78 (1H, t, J=9Hz),

3.99 (2H, t, J=3Hz), 3.82 (3H, s), 2.30-2.18 (1H, m),

2.10-1.95 (1H, m), 1.57 (3H, s)。

実施例16. (±)-N-ヒドロキシ-2-[2-(5-メチルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル)エチル]-N α -メチル-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホニル)グリシンアミド(例示化合物番号5-33)

実施例15で得た(±)-2-[2-(5-メチルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル)エチル]-N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)グリシンを用いて実施例2と同様にヒドロキシアミド化反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た(収率65%)。

融点: 166-167℃(分解)

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, DMSO-d₆) δppm:

10.93 (1H, s), 10.73 (1H, s), 8.94 (1H, s), 7.77 (2H, d, J=9Hz),

7.45 (2H, t, J=8Hz), 7.30 (1H, d, J=5Hz), 7.25 (1H, t, J=7Hz),

7.14-7.06 (4H, m), 4.27 (1H, dd, J=9Hz, 6Hz), 3.65-3.53 (2H, m),

2.92 (3H, s), 1.76-1.66 (5H, m)。

実施例17. (±)-2-[2-(5, 6-ジメチルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル)エチル]-N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)グリシン(例示化合物番号4-178)

(1) (±)-2-[2-(1-ベンジルオキシメチル-5, 6-ジメチルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル)エチル]-N-(t-ブトキシカルボニル)グリシン ベンジルエステル

(±)-N-(t-ブトキシカルボニル)ホモセリン アリルエステルの代わりに(±)-N-(t-ブトキシカルボニル)ホモセリン ベンジルエステルを、フタルイミドの代わりに1-ベンジルオキシメチル-5-メチルピリミジン-2,4-ジオンを用いて実施例1-(1)と同様に反応を行ない、標記の化合物を淡黄色油状物として得た(収率69%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.33-7.26 (10H, m), 5.56 (1H, d, J=9Hz), 5.41 (2H, s), 5.08 (2H, s),
4.65 (2H, s), 4.48-4.41 (1H, m), 4.10-4.01 (2H, m), 2.31 (3H, s),
2.17-2.07 (2H, m), 1.91 (3H, s), 1.44 (9H, s)。

(2) (±)-2-[2-(1-ベンジルオキシメチル-5,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジオン-3-イル)エチル]-N-(4-フェノキシベンゼンスルホンル)グリシン ベンジルエステル

(±)-N-(t-ブトキシカルボニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシン アリルエステルの代わりに(1)で得た(±)-2-[2-(1-ベンジルオキシメチル-5,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジオン-3-イル)エチル]-N-(t-ブトキシカルボニル)グリシン ベンジルエステルを用いて実施例1-(2)-a)及びb)と同様に反応を行ない、標記の化合物を淡黄色油状物として得た(収率28%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.79-7.74 (2H, m), 7.42-7.15 (13H, m), 7.04-6.99 (2H, m),
6.94-6.88 (2H, m), 6.02 (1H, d, J=10Hz), 5.40 (2H, s),
4.91 (1H, d, J=12Hz), 4.81 (1H, d, 12Hz), 4.65 (2H, s),
4.19-4.08 (2H, m), 3.99-3.89 (1H, m), 2.33-2.14 (4H, m),
2.11-1.99 (1H, m), 1.90 (3H, s)。

(3) (±)-2-[2-(1-ベンジルオキシメチル-5,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジオン-3-イル)エチル]-N-メチル-N-(4-フェノキシ

ベンゼンスルホニル) グリシン ベンジルエステル

(2) で得た (±) - 2 - [2 - (1 - ベンジルオキシメチル - 5, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) グリシン ベンジルエステルを用いて実施例 1 - (3) と同様にメチル化反応を行ない、標記の化合物を淡黄色油状物として得た (収率; 定量的)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.78-7.68 (2H, m), 7.43-7.19 (13H, m), 7.05-7.01 (2H, m),
6.93-6.87 (2H, m), 5.45 (2H, s), 5.01 (1H, d, J=12Hz),
4.93 (1H, d, J=12Hz), 4.82 (1H, dd, J=10Hz, 5Hz), 4.64 (2H, s),
4.14-3.93 (2H, m), 2.91 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.26-2.13 (1H, m),
2.07-1.94 (4H, m)。

(4) (±) - 2 - [2 - (5, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - メチル - N - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) グリシン

(3) で得た (±) - 2 - [2 - (1 - ベンジルオキシメチル - 5, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - メチル - N - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) グリシン ベンジルエステルを用いて実施例 5 - (5) - a) 及び b) と同様に脱ベンジル反応及び脱ベンジルオキシメチル反応を行ない、標記の化合物を無色非晶性固体として得た (収率 62%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

10.96 (1H, s), 7.81-7.76 (2H, m), 7.49-7.43 (2H, m),
7.28-7.22 (1H, m), 7.16-7.07 (4H, m), 4.46 (1H, dd, J=10Hz, 6Hz),
3.69 (2H, t, J=8Hz), 2.82 (3H, s), 2.10-1.98 (4H, m),
1.76-1.66 (4H, m)。

実施例 18. (±) - 2 - [2 - (5, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - ヒドロキシ - N α - メチル - N α - (4 - フェノキ

シベンゼンスルホニル) グリシンアミド (例示化合物番号 4-25)

実施例 17 で得た (±) - 2 - [2 - (5, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - メチル - N - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンを用いて実施例 2 と同様にヒドロキシアミド化反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 81%)。

融点: 179 - 180 °C

¹H - 核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm:

10.94 (1H, s), 10.73 (1H, d, J=1Hz), 8.94 (1H, d, J=2Hz),
7.78-7.75 (2H, m), 7.47-7.42 (2H, m), 7.25 (1H, t, J=7Hz),
7.14-7.08 (4H, m), 4.27 (1H, dd, J=9Hz, 7Hz), 3.64-3.52 (2H, m),
2.93 (3H, s), 2.05 (3H, s), 1.84-1.65 (5H, m)。

実施例 19. (±) - 2 - (2 - フタルイミドエチル) - N - [4 - (ピリジン - 4 - イル) オキシベンゼンスルホニル] グリシン

(1) (±) - N - (t - ブトキシカルボニル) - 2 - (2 - フタルイミドエチル) グリシン ベンジルエステル

(±) - N - (t - ブトキシカルボニル) ホモセリン アリルエステルの代わりに (±) - N - (t - ブトキシカルボニル) ホモセリン ベンジルエステルを用いて実施例 1 - (1) と同様に反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 58%)。

¹H - 核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.89-7.78 (2H, m), 7.74-7.68 (2H, m), 7.40-7.28 (5H, m),
5.31 (1H, d, J=9Hz), 5.07 (1H, d, J=12Hz), 5.01 (1H, d, J=12Hz),
4.51-4.33 (1H, br.s), 3.78 (2H, t, J=9Hz), 2.30-2.18 (2H, m),
1.43 (9H, s)。

(2) (±) - 2 - (2 - フタルイミドエチル) - N - [4 - (ピリジン - 4 - イル) オキシベンゼンスルホニル] グリシン ベンジルエステル

(±) -N-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-(2-フタルイミドエチル) グリシン アリルエステルの代わりに (±) -N-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-(2-フタルイミドエチル) グリシン ベンジルエステルを、4-フェノキシベンゼンスルホニルクロリドの代わりに 4-(ピリジン-4-イル) オキシベンゼンスルホニルクロリドを用いて実施例 1-(2)-a) 及び b) と同様に反応を行ない、標記の化合物を白色非晶性固体として得た (収率 13%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.52 (1H, d, J=4Hz), 7.87-7.76 (4H, m), 7.74-7.65 (4H, m),
7.39-7.23 (5H, m), 7.23-7.14 (1H, m), 7.08 (1H, d, J=5Hz),
6.88 (1H, d, J=3Hz), 5.51 (1H, d, J=9Hz), 4.84 (1H, d, J=12Hz),
4.77 (1H, d, J=12Hz), 3.98-3.82 (1H, m), 3.80-3.65 (1H, m),
2.25-2.10 (2H, m)。

(3) (±) -2-(2-フタルイミドエチル) -N-[4-(ピリジン-4-イル) オキシベンゼンスルホニル] グリシン

(2) で得た (±) -2-(2-フタルイミドエチル) -N-[4-(ピリジン-4-イル) オキシベンゼンスルホニル] グリシン ベンジルエステルを用いて実施例 5-(5)-a) と同様に脱ベンジル反応を行ない、標記の化合物を褐色非晶性固体として得た (収率 76%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.53 (1H, d, J=4Hz), 7.87-7.75 (4H, m), 7.74-7.64 (4H, m),
7.22-7.11 (1H, m), 7.10 (1H, d, J=5Hz), 6.90 (1H, d, J=4Hz),
5.62 (1H, d, J=9Hz), 4.15-4.04 (1H, m), 3.90-3.67 (2H, m),
2.26-2.13 (2H, m)。

実施例 20. (±) -N-ヒドロキシ-2-(2-フタルイミドエチル) -Nα-[4-(ピリジン-4-イル) オキシベンゼンスルホニル] グリシンアミド (例示化合物番号 3-185)

実施例 19 で得た (±) - 2 - (2-フタルイミドエチル) - N - [4 - (ピリジン - 4 - イル) オキシベンジルスルホニル] グリシンを用いて実施例 2 と同様にヒドロキシアミド化反応を行ない、標記の化合物を黄色非晶性固体として得た (収率 6 %)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆)

δ ppm :

8.55 (1H, d, J=4Hz), 7.87-7.77 (4H, m), 7.73-7.60 (4H, m),
7.20-7.15 (1H, m), 7.04 (1H, d, J=5Hz), 6.91 (1H, d, J=4Hz),
5.55 (1H, d, J=9Hz), 4.12-4.05 (1H, m), 3.89-3.72 (2H, m),
2.20-2.15 (2H, m)。

実施例 21. (±) - N - (4-メトキシベンゼンスルホニル) - 2 - (2-フタルイミドエチル) グリシン (例示化合物番号 3-169)

(1) (±) - N - (4-メトキシベンゼンスルホニル) - 2 - (2-フタルイミドエチル) グリシン ベンジルエステル

(±) - N - (t-ブトキシカルボニル) - 2 - (2-フタルイミドエチル) グリシン アリルエステルの代わりに実施例 19 - (1) で得た (±) - N - (t-ブトキシカルボニル) - 2 - (2-フタルイミドエチル) グリシン ベンジルエステルを、4-フェノキシベンゼンスルホニルクロリドの代わりに 4-メトキシベンゼンスルホニルクロリドを用いて実施例 1 - (2) - a) 及び b) と同様に反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 61 %)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm :

7.83-7.77 (2H, m), 7.73-7.67 (4H, m), 7.33-7.31 (3H, m),
7.16-7.13 (2H, m), 6.87 (2H, d, J=9Hz), 5.51 (1H, d, J=9Hz),
4.83 (1H, d, J=12Hz), 4.76 (1H, d, J=12Hz), 4.16-4.04 (1H, m),
3.96-3.83 (4H, m), 3.77-3.67 (1H, m), 2.15 (2H, dd, J=12Hz, 8Hz)。

(2) (±) - N - (4-メトキシベンゼンスルホニル) - 2 - (2-フタルイミ

ドエチル) グリシン

(1) で得た (±) -N-(4-メトキシベンゼンスルホニル) -2-(2-フタルイミドエチル) グリシン ベンジルエステルを用いて実施例5-(5)-a) と同様に脱ベンジル反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率75%)。

融点: 189-190℃

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.84-7.82 (2H, m), 7.79 (2H, d, J=9Hz), 7.73-7.69 (2H, m),
6.93 (2H, d, J=9Hz), 5.56 (1H, d, J=8Hz), 4.05-3.97 (1H, m),
3.93-3.68 (5H, m), 2.15 (2H, dd, J=12Hz, 8Hz)。

実施例22. (±) -N-ヒドロキシ-Nα-(4-メトキシベンゼンスルホニル) -2-(2-フタルイミドエチル) グリシンアミド (例示化合物番号3-2)

実施例21で得た (±) -N-(4-メトキシベンゼンスルホニル) -2-(2-フタルイミドエチル) グリシンを用いて実施例2と同様にヒドロシアミド化反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率34%)。

融点: 185-187℃ (分解)

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

10.57 (1H, s), 8.88 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=9Hz), 7.84 (4H, m),
7.70 (2H, d, J=9Hz), 7.02 (2H, d, J=9Hz), 3.82 (3H, s),
3.68-3.65 (1H, m), 3.54-3.43 (2H, m), 1.92-1.80 (1H, m),
1.79-1.62 (1H, m)。

実施例23. (±) -2-(2-フタルイミドエチル) -N-(4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル) グリシン

(1) (±) -2-(2-フタルイミドエチル) -N-(4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル) グリシン ベンジルエステル

(±) -N-(4-トリフルオロメトキシカルボニル) -2-(2-フタルイミドエチル) グ

リシン アリルエステルの代わりに実施例 19 - (1) で得た (±) - N - (t - ブトキシカルボニル) - 2 - (2 - フタルイミドエチル) グリシン ベンジルエステルを、4 - フェノキシベンゼンスルホニルクロリドの代わりに、4 - トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルクロリドを用いて実施例 1 - (2) - a) 及び b) と同様に反応を行ない、標記の化合物を黄色粉末として得た (収率 52%)。

¹H - 核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm :

7.88 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.83-7.81 (2H, m), 7.73-7.69 (2H, m),
7.43-7.31 (3H, m), 7.22 (1H, s), 7.19 (1H, s),
7.15 (2H, dd, J=7Hz, 4Hz), 5.65 (1H, d, J=9Hz), 4.79 (1H, d, J=12Hz),
4.72 (1H, d, J=12Hz), 4.16-4.12 (1H, m), 3.93-3.85 (1H, m),
3.78-3.75 (1H, m), 2.25-2.16 (2H, m)。

(2) (±) - 2 - (2 - フタルイミドエチル) - 4 - (4 - トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル) グリシン

(1) で得た (±) - 2 - (2 - フタルイミドエチル) - 4 - (4 - トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル) グリシン ベンジルエステルを用いて実施例 5 - (5) - a) と同様に脱ベンジル反応を行ない、標記の化合物を黄色粉末として得た (収率 69%)。

¹H - 核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm :

7.87 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.83-7.80 (2H, m), 7.74-7.69 (2H, m),
7.18-7.11 (2H, m), 5.65 (1H, d, J=9Hz), 4.00 (1H, d, J=9Hz),
3.93-3.80 (1H, m), 3.78-3.65 (1H, m), 2.50 (2H, dd, J=12Hz, 7Hz)。

実施例 24. (±) - N - ヒドロキシ - 2 - (2 - フタルイミドエチル) - N_α - (4 - トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド (例示化合物番号 3 - 172)

実施例 23 で得た (±) - 2 - (2 - フタルイミドエチル) - N - (4 - トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル) グリシンを用いて実施例 2 と同様にヒドロキ

シアミド化反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 63%)。

融点: 153-155℃ (分解)

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

10.62 (1H, s), 8.99-8.75 (1H, br.s), 8.43 (1H, d, J=9Hz),

7.95-7.70 (6H, m), 7.52 (2H, d, J=9Hz), 3.76 (1H, dd, J=10Hz, 3Hz),

3.60-3.42 (2H, m), 1.94-1.81 (1H, m), 1.75-1.66 (1H, m)。

実施例 25. (±)-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシン (例示化合物番号 3-178)

(1) (±)-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシン ベンジルエステル

(±)-N-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシン アリルエステルの代わりに実施例 19-(1) で得た (±)-N-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシン ベンジルエステルを用いて実施例 1-(2)-a) 及び b) と同様に反応を行ない、標記の化合物を淡黄色非晶性固体として得た (収率 54%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.88-7.67 (6H, m), 7.42-7.10 (8H, m), 7.02 (2H, d, J=6Hz),

6.91 (2H, d, J=6Hz), 5.52 (1H, d, J=9Hz), 4.85 (1H, d, J=12Hz),

4.80 (1H, d, J=12Hz), 4.19-4.03 (1H, m), 3.99-3.81 (1H, m),

3.79-3.64 (1H, m), 2.25-2.10 (2H, m)。

(2) (±)-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシン

(1) で得た (±)-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシン ベンジルエステルを用いて実施例 5-(5)-a) と同様に脱ベンジル反応を行ない、標記の化合物を白色非晶性固体として得た (収率 67%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.95-7.69 (6H, m), 7.50 (2H, t, $J=4\text{Hz}$), 7.20 (1H, t, $J=3\text{Hz}$),

7.13-6.98 (4H, m), 5.62 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 4.15-4.02 (1H, m),

3.91-3.68 (2H, m), 2.19 (2H, dt, $J=12\text{Hz}$, 8Hz) 。

実施例 26. (±)-N-ヒドロキシ-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホン
ニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシンアミド (例示化合物番号 3-1
0)

実施例 25 で得た (±)-N-(4-フェノキシベンゼンスルホンニル)-2-(2-
フタルイミドエチル)グリシンを用いて実施例 2 と同様にヒドロシアミド化反
応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 10%)。

融点: 91-96°C

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7.84 (4H,
s), 7.76 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.44 (2H, t, $J=8\text{Hz}$),
7.23 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.05 (2H, d, $J=9\text{Hz}$),
3.68 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.53-3.38 (2H, m), 1.89-1.83 (1H, m),
1.75-1.69 (1H, m) 。

実施例 27. (±)-N-(4-フェノキシベンゼンスルホンニル)-2-(2-
フタルイミドエチル)-N-プロパルギルグリシン (例示化合物番号 3-180)
(1) (±)-N-(4-フェノキシベンゼンスルホンニル)-2-(2-フタルイ
ミドエチル)-N-プロパルギルグリシン アリルエステル

ヨウ化メチルの代わりに臭化プロパルギルを用いて実施例 1-(3) と同様に反
応を行ない、標記の化合物を淡黄色油状物として得た (収率 88%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.86-7.81 (4H, m), 7.74-7.70 (2H, m), 7.44-7.37 (2H, m),

7.25-7.20 (1H, m), 7.09-7.05 (2H, m), 7.01-6.97 (2H, m),

5.85-5.70 (1H, m), 5.30-5.20 (2H, m), 4.67 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$, 6Hz),

4.52-4.45 (2H, m), 4.24-4.08 (2H, m), 3.94-3.72 (2H, m),
2.46-2.14 (3H, m)。

(2) (±) -N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2-(2-フタルイ
ミドエチル) -N-プロパルギルグリシン

(1) で得た (±) -N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2-(2-
フタルイミドエチル) -N-プロパルギルグリシン アリルエステルを用いて実施
例 1-(4) と同様に脱アリル反応を行ない、標記の化合物を無色非晶性固体とし
て得た (収率 90%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.86-7.81 (4H, m), 7.74-7.71 (2H, m), 7.45-7.36 (2H, m),
7.23-7.18 (1H, m), 7.07-7.01 (2H, m), 6.99-6.94 (2H, m),
4.65 (1H, t, J=7Hz), 4.32 (1H, dd, J=19Hz, 2Hz),
4.01 (1H, dd, J=19Hz, 2Hz), 3.90-3.67 (2H, m), 2.51-2.39 (1H, m),
2.29 (1H, t, J=2Hz), 2.25-2.12 (1H, m)。

実施例 28. (±) -N-ヒドロキシ-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホ
ニル) -2-(2-フタルイミドエチル) -N α -プロパルギルグリシンアミド (例
示化合物番号 3-90)

実施例 27 で得た (±) -N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2-(2-
フタルイミドエチル) -N α -プロパルギルグリシンを用いて実施例 2 と同様に
ヒドロキシアミド化反応を行ない、標記の化合物を白色非晶性固体として得た (収
率 76%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

9.45 (1H, s), 7.84-7.80 (2H, m), 7.75-7.68 (4H, m),
7.49-7.41 (2H, m), 7.29-7.23 (1H, m), 7.06 (2H, d, J=8Hz),
6.71 (2H, d, J=9Hz), 4.37 (1H, dd, J=19Hz, 2Hz),
4.26 (1H, dd, J=19Hz, 2Hz), 4.21 (1H, dd, J=10Hz, 5Hz),

3.65-3.47 (2H, m), 2.54-2.45 (1H, m), 2.30 (1H, t, J=2Hz),
1.83-1.75 (1H, m)。

実施例 29. (±)-N-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシン (例示化合物番号 3-192)

(1) (±)-N-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシン ベンジルエステル

(±)-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシン アリルエステルの代わりに実施例 21-(1) で得た (±)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシン ベンジルエステルを、ヨウ化メチルの代わりに 3-(4-クロロフェニル)プロピルブロミドを用いて実施例 1-(3) と同様に反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 25%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:
7.89-7.82 (2H, m), 7.77-7.68 (2H, m), 7.59 (2H, dt, J=8Hz, 4Hz),
7.36-7.28 (3H, m), 7.25-7.14 (4H, m), 7.06 (2H, dt, J=8Hz, 3Hz),
6.78 (2H, dt, J=9Hz, 3Hz), 4.97 (1H, d, J=12Hz),
4.93 (1H, d, J=12Hz), 4.72-4.62 (1H, m), 3.86-3.77 (4H, m),
3.26-3.11 (1H, m), 3.03-2.89 (1H, m), 2.51 (2H, dt, J=7Hz, 3Hz),
2.37-2.23 (1H, m), 2.15-1.92 (2H, m), 1.33-1.22 (2H, m)。

(2) (±)-N-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-4-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシン

(1) で得た (±)-N-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-4-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシン ベンジルエステルを用いて実施例 5-(5)-a) と同様に脱ベンジル反応を行ない、

標記の化合物を白色粉末として得た (収率 22%)。

融点: 140-142℃

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.89-7.80 (2H, m), 7.79-7.71 (2H, m), 7.66 (2H, d, J=9Hz),
7.22 (2H, d, J=8Hz), 7.12 (2H, d, J=8Hz), 6.86 (2H, d, J=9Hz),
4.48 (1H, t, J=7Hz), 3.81 (3H, s), 3.59 (2H, t, J=7Hz),
3.47-3.09 (1H, m), 2.68-2.50 (2H, m), 2.40-2.22 (1H, m),
2.16-1.94 (2H, m), 1.92-1.80 (2H, m)。

実施例 30. (±)-Nα-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-N-ヒドロキシ-Nα-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシンアミド (例示化合物番号 3-7)

実施例 29 で得た (±)-N-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-4-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシンを用いて実施例 2 と同様にヒドロキシアミド化反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 42%)。

融点: 158-160℃ (分解)

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

10.71 (1H, s), 8.97 (1H, s), 7.90-7.82 (4H, m), 7.66 (2H, d, J=9Hz),
7.31 (2H, d, J=8Hz), 7.20 (2H, d, J=8Hz), 7.02 (2H, d, J=9Hz),
4.25 (1H, t, J=7Hz), 3.83 (3H, s), 3.51-3.46 (2H, m),
3.23-3.04 (1H, m), 1.99-1.90 (3H, m), 1.84-1.70 (1H, m)。

実施例 31. (±)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル)-N-(ピリジン-3-イル)メチルグリシン (例示化合物番号 3-191)

(1) (±)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル)-N-(ピリジン-3-イル)メチルグリシン ベンジルエステル

(±) -N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2-(2-フタルイミドエチル) グリシン アリルエステルの代わりに、実施例 21-(1) で得た (±) -N-(4-メトキシベンゼンスルホニル) -2-(2-フタルイミドエチル) グリシン ベンジルエステルを、ヨウ化メチルの代わりに、(ピリジン-3-イル) メチルクロリドを用いて実施例 1-(3) と同様に反応を行ない、標記の化合物を無色油状物として得た (収率 51%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.44 (1H, d, J=5Hz), 8.35 (1H, s), 7.86-7.78 (2H, m),
7.77-7.63 (6H, m), 7.42-7.30 (2H, m), 7.27-7.22 (2H, m),
7.16 (1H, dd, J=9Hz, 5Hz), 6.80 (2H, dt, J=9Hz, 3Hz),
4.90 (2H, dd, J=12Hz, 8Hz), 4.65 (1H, t, J=7Hz), 4.50 (1H, d, J=12Hz),
4.40 (1H, d, J=12Hz), 3.82 (3H, s), 3.72-3.61 (2H, m),
2.38-2.22 (1H, m), 2.00-1.88 (1H, m)。

(2) (±) -N-(4-メトキシベンゼンスルホニル) -2-(2-フタルイミドエチル) -N-(ピリジン-3-イル) メチルグリシン

(1) で得た (±) -N-(4-メトキシベンゼンスルホニル) -2-(2-フタルイミドエチル) -N-(ピリジン-3-イル) メチルグリシン ベンジルエステルを用いて実施例 5-(5)-a) と同様に脱ベンジル反応を行ない、標記の化合物を白色非晶性固体として得た (収率 31%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.45 (1H, s), 8.40 (1H, d, J=4Hz), 7.90-7.80 (4H, m),
7.76-7.65 (3H, m), 7.31-7.24 (1H, m), 7.03 (2H, d, J=9Hz),
4.44 (1H, d, J=8Hz), 4.40 (1H, d, J=8Hz), 4.32 (1H, t, J=7Hz),
3.83 (3H, s), 3.61-3.44 (2H, m), 2.34-2.21 (1H, m),
1.75-1.64 (1H, m)。

実施例 32. (±) -N-ヒドロキシ-N α -(4-メトキシベンゼンスルホニル)

ル) - 2 - (2-フタルイミドエチル) - N α - (ピリジン-3-イル) メチルグリシンアミド (例示化合物番号 3-8)

実施例 31 で得た (±) - N - (4-メトキシベンゼンスルホニル) - 2 - (2-フタルイミドエチル) - N - (ピリジン-3-イル) メチルグリシンを用いて実施例 2 と同様にヒドロキシアミド化反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 35%)。

融点: 98 - 100°C

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆)

δ ppm:

8.50 (1H, s), 8.38 (1H, d, J=4Hz), 7.90-7.85 (4H, m),
7.76-7.68 (3H, m), 7.31-7.26 (1H, m), 7.00 (2H, d, J=9Hz),
4.39 (2H, dd, J=12Hz, 6Hz), 4.28 (1H, t, J=8Hz), 3.80 (3H, s),
3.59-3.46 (2H, m), 2.30-2.25 (1H, m), 1.70-1.62 (1H, m)。

実施例 33. (±) - N - [3 - (4-クロロフェニル) プロパルギル] - N - (4-メトキシベンゼンスルホニル) - 2 - (2-フタルイミドエチル) グリシン
(例示化合物番号 3-171)

(1) (±) - N - (4-メトキシベンゼンスルホニル) - 2 - (2-フタルイミドエチル) グリシン メチルエステル

実施例 21 で得た (±) - N - (4-メトキシベンゼンスルホニル) - 2 - (2-フタルイミドエチル) グリシン 1.08 g (2.6 mmol) をメタノール 10 ml とテトラヒドロフラン 10 ml の混合液に溶解し、トリメチルシリルクロリド 0.65 g (5.1 mmol) を加え、2 時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、残渣にヘキサンを加えて固化し、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 96%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.92-7.74 (6H, m), 7.03-6.97 (2H, m), 5.50 (1H, br.d, J=9Hz),

4.14-4.06 (1H, m), 4.00-3.89 (4H, m), 3.82-3.71 (1H, m),

3.47 (3H, s), 2.23-2.15 (2H, m)。

(2) (±) -N-[3-(4-クロロフェニル)プロパルギル]-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシン メチルエステル

(±) -N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシン アリルエステルの代わりに(1)で得た(±) -N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシン メチルエステルを、ヨウ化メチルの代わりに3-(4-クロロフェニル)プロパルギルブロミドを用いて実施例1-(3)と同様に反応を行ない標記の化合物を無色非晶性固体として得た(収率97%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.89-7.81 (4H, m), 7.75-7.68 (2H, m), 7.25-7.16 (4H, m),

6.94-6.88 (2H, m), 4.71 (1H, dd, J=9Hz, 7Hz), 4.44 (1H, d, J=18Hz),

4.40 (1H, d, J=18Hz), 3.84-3.78 (4H, m), 3.54 (3H, s),

2.50-2.37 (1H, m), 2.27-2.13 (1H, m)。

(3) (±) -N-[3-(4-クロロフェニル)プロパルギル]-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシン

(2)で得た(±) -N-[3-(4-クロロフェニル)プロパルギル]-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシンメチルエステル1.18g (2.0 mmol)をメタノール40mlに溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液5mlを加え室温で一夜放置した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に1N塩酸6mlを加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;ジクロロメタン:メタノール=25:1)に付して標記の化合物0.41gを白色粉末として得た(収率35%)。

融点：142-143℃

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.85-7.80 (4H, m), 7.74-7.70 (2H, m), 7.30-7.20 (4H, m),
6.89-6.85 (2H, m), 4.63 (1H, t, J=8Hz), 4.44 (1H, d, J=18Hz),
4.35 (1H, d, J=18Hz), 3.86-3.68 (5H, m), 2.50-2.42 (1H, m),
2.19-2.10 (1H, m)。

実施例34. (±)-Nα-[3-(4-クロロフェニル)プロパルギル]-N-ヒドロキシ-Nα-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシンアミド (例示化合物番号3-5)

実施例33で得た(±)-N-[3-(4-クロロフェニル)プロパルギル]-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシンを用いて実施例2と同様にヒドロキシアミド化反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率62%)。

融点：138-139℃

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

9.44 (1H, br.s), 7.86-7.70 (6H, m), 7.31-7.22 (4H, m),
6.65 (2H, d, J=9Hz), 4.49 (2H, s), 4.30 (1H, dd, J=10Hz, 5Hz),
3.74 (3H, s), 3.65-3.58 (1H, m), 3.55-3.45 (1H, m),
2.59-2.50 (1H, m), 1.92-1.84 (1H, m)。

実施例35. (±)-N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-[3-(キナゾリン-2,4-ジオン-3-イル)プロピル]グリシン
(1)(±)-2-[3-(1-ベンジルオキシメチルキナゾリン-2,4-ジオン-3-イル)プロピル]-N-(t-ブトキシカルボニル)グリシン ベンジルエステル

(±)-N-(t-ブトキシカルボニル)ホモセリン アリルエステルの代わりに(±)-N-(t-ブトキシカルボニル)-2-(3-ヒドロキシプロピル)グ

リシン ベンジルエステルを、フタルイミドの代わりに1-ベンジルオキシキナゾリン-2, 4-ジオンを用いて実施例1-(1)と同様に反応を行ない、標記の化合物を無色油状物として得た (収率85%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.17 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 7.67 (1H, dt, J=8Hz, 1Hz),
7.47 (1H, br.d, J=8Hz), 7.36-7.23 (11H, m), 5.69 (2H, s),
5.20-5.07 (3H, m), 4.68 (2H, s), 4.44-4.33 (1H, m),
4.05 (2H, br.t, J=7Hz), 1.97-1.86 (1H, m), 1.81-1.64 (3H, m),
1.41 (9H, s)。

(2) (±) - 2 - [3 - (1-ベンジルオキシメチルキナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル)プロピル] - N - (4-フェノキシベンゼンスルホニル)グリシン ベンジルエステル

(±) - N - (t-ブトキシカルボニル) - 2 - (2-フタルイミドエチル) グリシン アリルエステルの代わりに(1)で得た(±) - 2 - [3 - (1-ベンジルオキシメチルキナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル)プロピル] - N - (t-ブトキシカルボニル) グリシン ベンジルエステルを用いて実施例1-(2)-a)及びb)と同様に反応を行ない、標記の化合物を無色非晶性固体として得た (収率92%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.16 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 7.78-7.63 (3H, m), 7.47 (1H, br.d, J=8Hz),
7.42-7.16 (14H, m), 7.04-6.92 (4H, m), 5.68 (2H, s),
5.31 (1H, d, J=9Hz), 4.93 (2H, s), 4.67 (2H, s),
4.10-3.98 (3H, m), 1.87-1.65 (4H, m)。

(3) (±) - 2 - [3 - (1-ベンジルオキシメチルキナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル)プロピル] - N - メチル - N - (4-フェノキシベンゼンスルホニル)グリシン ベンジルエステル

(±) -N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2-(2-フタルイミドエチル) グリシン アリルエステルの代わりに (2) で得た (±) -2-[3-(1-ベンジルオキシメチルキナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル) プロピル] -N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシン ベンジルエステルを用いて実施例 1-(3) と同様に反応を行ない、標記の化合物を無色油状物として得た (収率; 定量的)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:
 8.18 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 7.72-7.64 (3H, m), 7.48 (1H, br.d, J=8Hz),
 7.42-7.17 (14H, m), 7.02 (2H, br.d, J=9Hz), 6.91-6.86 (2H, m),
 5.70 (2H, s), 4.97 (1H, d, J=13Hz), 4.90 (1H, d, J=13Hz),
 4.81-4.75 (1H, m), 4.68 (2H, s), 4.17-4.08 (2H, m),
 2.81 (3H, s), 2.02-1.72 (4H, m)。

(4) (±) -N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2-[3-(キナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル) プロピル] グリシン

(3) で得た (±) -2-[3-(1-ベンジルオキシメチルキナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル) プロピル] -N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシン ベンジルエステルを用いて実施例 5-(5)-a) 及び b) と同様に脱ベンジル反応及び脱ベンジルオキシメチル反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 80%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:
 12.73 (1H, br.s), 11.43 (1H, s), 7.94-7.92 (1H, m),
 7.78-7.74 (2H, m), 7.68-7.63 (1H, m), 7.47-7.43 (2H, m),
 7.26-7.17 (3H, m), 7.10-7.04 (4H, m), 4.42 (1H, dd, J=10Hz, 5Hz),
 3.96-3.85 (2H, m), 2.73 (3H, s), 1.84-1.75 (1H, m),
 1.67-1.48 (3H, m)。

実施例 36. (±) -N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α -(4-フェノキシ

ベンゼンスルホニル) - 2 - [3 - (キナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル) プロピル] グリシンアミド (例示化合物番号 1-26)

実施例 35 で得た (±) -N-メチル-N- (4-フェノキシベンゼンスルホニル) - 2 - [3 - (キナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル) プロピル] グリシンを用いて実施例 2 と同様にヒドロキシアミド化反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 97%)。

融点: 152-153°C (分解)

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

11.44 (1H, s), 10.66 (1H, d, J=1Hz), 8.89 (1H, d, J=1Hz),
7.93 (1H, d, J=8Hz), 7.77-7.73 (2H, m), 7.68-7.64 (1H, m),
7.47-7.43 (2H, m), 7.27-7.10 (5H, m), 7.07-7.04 (2H, m),
4.15 (1H, t, J=8Hz), 3.92-3.80 (2H, m), 2.83 (3H, s),
1.67-1.59 (1H, m), 1.53-1.34 (3H, m)。

実施例 37. (±) -N- (4-フェノキシベンゼンスルホニル) -N-プロパルギル-2 - [2 - (キナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシン
(例示化合物番号 1-179)

(1) (±) -α- [N- (4-フェノキシベンゼンスルホニル) -N-プロパルギルアミノ] -γ-ブチロラクトン

(±) -N- (4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2 - (2-フタルイミドエチル) グリシン アリルエステルの代わりに (±) -α- (4-フェノキシベンゼンスルホニルアミノ) -γ-ブチロラクトンを、ヨウ化メチルの代わりに臭化プロパギルを用いて実施例 1 - (3) と同様に反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 89%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.93-7.87 (2H, m), 7.45-7.38 (2H, m), 7.27-7.20 (1H, m),
7.10-7.02 (4H, m), 4.80 (1H, dd, J=11Hz, 9Hz),
4.50 (1H, dt, J=9Hz, 2Hz), 4.32-4.18 (2H, m),

3.91 (1H, dd, J=18Hz, 3Hz), 2.95-2.78 (1H, m), 2.66-2.54 (1H, m),
2.32 (1H, t, J=3Hz)。

(2) (±) - 2 - (2-ヒドロキシエチル) - N - (4-フェノキシベンゼンスルホニル) - N-プロパルギルグリシン アリルエステル

(1) で得た (±) - α - [N - (4-フェノキシベンゼンスルホニル) - N-プロパルギルアミノ] - γ-ブチロラクトン 8.42 g (22.7 mmol) をエタノール 40 ml に懸濁し、水酸化ナトリウム 1.05 g (25.5 mmol) の水溶液 7 ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣 (非晶性固体) を N, N-ジメチルホルムアミド 40 ml に溶解し、アリルブロミド 2.15 ml (25.4 mmol) を加えて室温で一夜攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液と水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 3: 1) に付し、標記の化合物 8.29 g を淡黄色油状物として得た (収率 85%)。

(3) (±) - N - (4-フェノキシベンゼンスルホニル) - N-プロパルギル-2-[2-[1-(2-トリメチルシリル) エトキシメチルキナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル] エチル] グリシン アリルエステル

(±) - N - (t-ブトキシカルボニル) ホモセリン アリルエステルの代わりに (2) で得た (±) - 2 - (2-ヒドロキシエチル) - N - (4-フェノキシベンゼンスルホニル) - N-プロパルギルグリシン アリルエステルを、フタルイミドの代わりに 1 - (2-トリメチルシリル) エトキシメチルキナゾリン-2, 4-ジオンを用いて実施例 1 - (1) と同様に反応を行ない、標記の化合物を無色油状物として得た (収率 23%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.18 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 7.89-7.83 (2H, m), 7.70-7.63 (1H, m),

7.46-7.37 (3H, m), 7.30-7.18 (2H, m), 7.08-6.96 (4H, m),

5.82-5.68 (1H, m), 5.59 (2H, s), 5.27-5.16 (2H, m),
 4.75 (1H, dd, J=9Hz, 7Hz), 4.56-4.38 (2H, m), 4.33-4.10 (4H, m),
 3.74-3.67 (2H, m), 2.45-2.32 (1H, m), 2.28-2.15 (2H, m),
 0.98-0.91 (2H, m), -0.02 (9H, s)。

(4) (±) -N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) -N-プロパルギル-
 2-[2-(キナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシン アリル
 エステル

(3) で得た (±) -N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) -N-プロパ
 ルギル-2-[2-[1-(2-トリメチルシリル) エトキシメチルキナゾリン-
 2, 4-ジオン-3-イル] エチル] グリシン アリルエステルを用いて実施例 1
 - (2) - a) と同様の条件でキナゾリン環の 1 位の脱保護反応を行ない、標記の
 化合物を無色非晶性固体として得た (収率 90%)。

(5) (±) -N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) -N-プロパルギル-
 2-[2-(キナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシン

(4) で得た (±) -N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) -N-プロパ
 ルギル-2-[2-(キナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシン ア
 リルエステルを用いて実施例 33-(3) と同様にエステルの加水分解反応を行な
 い、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 97%)。

融点: 194-195℃

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

12.97 (1H, br.s), 11.46 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=7Hz),
 7.82-7.79 (2H, m), 7.65 (1H, t, J=7Hz), 7.48-7.44 (2H, m),
 7.28-7.18 (3H, m), 7.11 (2H, d, J=8Hz), 7.03-6.99 (2H, m),
 4.46 (1H, t, J=7Hz), 4.19 (1H, dd, J=19Hz, 2Hz), 4.07-3.86 (3H, m),
 3.17 (1H, t, J=2Hz), 2.33-2.22 (1H, m), 1.98-1.89 (1H, m) 。

実施例 38. (±) -N-ヒドロキシ-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-N α -プロパルギル-2-[2-(キナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル)エチル]グリシンアミド (例示化合物番号 1-89)

実施例 37 で得た (±) -N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-N-プロパルギル-2-[2-(キナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル)エチル]グリシンを用いて実施例 2 と同様にヒドロキシアミド化反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 89%)。

融点: 161-162°C (分解)

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

11.45 (1H, s), 10.76 (1H, s), 9.08 (1H, br.s), 7.91 (1H, d, J=8Hz),
7.89-7.84 (2H, m), 7.68-7.64 (1H, m), 7.48-7.43 (2H, m),
7.28-7.12 (5H, m), 7.07-7.02 (2H, m), 4.47 (1H, dd, J=19Hz, 2Hz),
4.30-4.20 (2H, m), 3.87-3.73 (2H, m), 3.09 (1H, t, J=2Hz),
2.15-2.06 (1H, m), 1.99-1.82 (1H, m)。

実施例 39. (±) -2-[2-(5-フルオロピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル)エチル]-N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)グリシン

(1) (±) -2-[2-(1-ベンジルオキシメチル-5-フルオロピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル)エチル]-N-(t-ブトキシカルボニル)グリシン ベンジルエステル

(±) -N-(t-ブトキシカルボニル)ホモセリン アリルエステルの代わりに (±) -N-(t-ブトキシカルボニル)ホモセリン ベンジルエステルを、フタルイミドの代わりに 1-ベンジルオキシメチル-5-フルオロピリミジン-2, 4-ジオンを用いて実施例 1-(1) と同様に反応を行ない、標記の化合物を淡黄色油状物として得た (収率 54%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.77 (2H, d, J=9Hz), 7.44-7.27 (3H, m), 7.22-7.19 (2H, m),

7.04 (2H, d, J=8Hz), 6.94 (2H, d, J=9Hz), 5.74 (1H, d, J=9Hz),
 5.21 (2H, s), 4.94 (1H, d, J=12Hz), 4.89 (1H, d, J=12Hz),
 4.64 (2H, s), 4.18-4.15 (2H, m), 4.05-3.92 (1H, m),
 2.25-2.06 (2H, m)。

(2) (±) - 2 - [2 - (1 - ベンジルオキシメチル - 5 - フルオロピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) グリシン ベンジルエステル

(±) - N - (t - ブトキシカルボニル) - 2 - (2 - フタルイミドエチル) グリシン アリルエステルの代わりに (1) で得た (±) - 2 - [2 - (1 - ベンジルオキシメチル - 5 - フルオロピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - (t - ブトキシカルボニル) グリシン ベンジルエステルを用いて実施例 1 - (2) - a) 及び b) と同様に反応を行ない、標記の化合物を淡黄色非晶性固体として得た (収率 65%)。

¹H - 核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm :

7.70 (2H, d, J=9Hz), 7.43-7.29 (12H, m), 7.24-7.18 (2H, m),
 7.04 (2H, d, J=8Hz), 6.89 (2H, d, J=9Hz), 5.95 (1H, d, J=9Hz),
 5.22 (2H, s), 5.00 (1H, d, J=12Hz), 4.94 (1H, d, J=12Hz),
 4.63 (2H, s), 4.23-4.05 (2H, m), 4.00-3.86 (1H, m),
 2.32-2.16 (1H, m), 2.12-2.00 (1H, m)。

(3) (±) - 2 - [2 - (1 - ベンジルオキシメチル - 5 - フルオロピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - メチル - N - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) グリシン ベンジルエステル

(±) - N - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) - 2 - (2 - フタルイミドエチル) グリシン アリルエステルの代わりに (2) で得た (±) - 2 - [2 - (1 - ベンジルオキシメチル - 5 - フルオロピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) グリシン ベンジルエステ

ルを用いて実施例 1 - (3) と同様に反応を行ない、標記の化合物を淡黄色非晶性固体として得た (収率 91%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm :
 7.70 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.43-7.29 (12H, m), 7.22-7.18 (2H, m),
 7.04 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.90 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 5.23 (2H, s),
 5.00 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 4.94 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 4.85-4.79 (1H, m),
 4.63 (2H, m), 4.11-3.98 (2H, m), 2.87 (3H, s), 2.27-2.13 (1H, m)。

(4) (\pm) - 2 - [2 - (5-フルオロピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] - N-メチル-N- (4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシン

(3) で得た (\pm) - 2 - [2 - (1-ベンジルオキシメチル-5-フルオロピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] - N-メチル-N- (4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシン ベンジルエステルを用いて実施例 5 - (5) - a) 及び b) と同様に脱ベンジル反応及び脱ベンジルオキシメチル反応を行ない、標記の化合物を白色非晶性固体として得た (収率 78%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm :
 9.80 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.75 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.39 (2H, t, $J=8\text{Hz}$),
 7.31-7.17 (2H, m), 7.06-6.99 (3H, m), 4.79 (1H, t, $J=8\text{Hz}$),
 3.99 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.83 (3H, s), 2.34-2.24 (1H, m),
 2.01-1.88 (1H, m) 。

実施例 40. (\pm) - 2 - [2 - (5-フルオロピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] - N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α - (4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド (例示化合物番号 5-31)

実施例 39 で得た (\pm) - 2 - [2 - (5-フルオロピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] - N-メチル-N- (4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンを用いて実施例 2 と同様にヒドロキシアミド化反応を行ない、標記の化合物を淡桃色非晶性固体として得た (収率 41%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.80 (3H, dd, $J=12\text{Hz}$, 8Hz), 7.46 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.25 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.15-7.05 (4H, m), 4.28 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$, 6Hz), 3.66-3.51 (2H, m), 2.91 (3H, s), 1.94-1.71 (2H, m)。

実施例 41. (±)-N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-[2-(チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル)エチル]グリシン

(1) (±)- α -[N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)アミノ]- γ -ブチロラクトン

(±)-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシンの代わりに (±)- α -(4-フェノキシベンゼンスルホニルアミノ)- γ -ブチロラクトンを用いて実施例 1-(3)と同様に反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 98%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.87-7.82 (2H, m), 7.45-7.86 (2H, m), 7.26-7.19 (1H, m), 7.10 (4H, m), 5.01 (1H, dd, $J=12\text{Hz}$, 9Hz), 4.43 (1H, dt, $J=9\text{Hz}$, 2Hz), 4.36 (1H, ddd, $J=11\text{Hz}$, 9Hz, 6Hz), 2.78 (3H, s), 2.55-2.29 (2H, m)。

(2) (±)-2-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)グリシン アリルエステル

(±)- α -[N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-N-プロパルギルアミノ]- γ -ブチロラクトンの代わりに (1) で得た (±)- α -[N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)アミノ]- γ -ブチロラクトンを用いて実施例 37-(2)と同様に反応を行ない、標記の化合物を淡黄色油状物として得た (収率 97%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.81-7.75 (2H, m), 7.45-7.38 (2H, m), 7.25-7.19 (1H, m),

7.09-6.99 (4H, m), 5.87-5.72 (1H, m), 5.25-5.17 (2H, m),
 4.83 (1H, dd, J=9Hz, 5Hz), 4.48-4.35 (2H, m), 3.83-3.72 (2H, m),
 2.84 (3H, s), 2.42 (1H, br.t, J=7Hz),
 2.25-2.12 (1H, m), 1.92-1.79 (1H, m)。

(3) (±) -N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2-[2-
 -[1-(2-トリメチルシリル) エトキシメチルチエノ [3, 2-d] ピリミジ
 ン-2, 4-ジオン-3-イル] エチル] グリシン アリルエステル

(±) -N-(t-ブトキシカルボニル) ホモセリン アリルエステルの代わり
 に (2) で得た (±) -2-(2-ヒドロキシエチル) -N-メチル-N-(4-
 フェノキシベンゼンスルホニル) グリシン アリルエステルを、フタルイミドの代
 わりに 1-(2-トリメチルシリル) エトキシメチルチエノ [3, 2-d] ピリミ
 ジン-2, 4-ジオンを用いて実施例 1-(1) と同様に反応を行ない、標記の化
 合物を無色油状物として得た (収率 81%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.80-7.74 (2H, m), 7.74 (1H, d, J=5Hz), 7.44-7.36 (2H, m),
 7.23-7.18 (1H, m), 7.11-6.98 (5H, m), 5.81-5.66 (1H, m),
 5.48 (2H, s), 5.26-5.17 (2H, m), 4.82 (1H, dd, J=10Hz, 5Hz),
 4.49-4.36 (2H, m), 4.21-4.04 (2H, m), 3.70-3.63 (2H, m),
 2.97 (3H, s), 2.33-2.20 (1H, m), 2.14-1.99 (1H, m),
 0.96-0.90 (2H, m), -0.02(9H, s)。

(4) (±) -N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2-[2-
 -(チエノ [3, 2-d] ピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリ
 シン

(3) で得た (±) -N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)
 -2-[2-[1-(2-トリメチルシリル) エトキシメチルチエノ [3, 2-d]
 ピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシン アリルエステルを用

いて実施例 37-(4) 及び (5) と同様に脱保護反応及びエステル加水分解反応を続けて行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 88%)。

融点: 218-219°C

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

12.90 (1H, br.s), 11.91 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=5Hz),

7.81-7.76 (2H, m), 7.48-7.43 (2H, m), 7.29-7.23 (1H, m),

7.15-7.04 (4H, m), 6.93 (1H, d, J=5Hz), 4.50 (1H, dd, J=10Hz, 6Hz),

3.86-3.75 (2H, m), 2.83 (3H, s), 2.17-2.07 (1H, m),

1.82-1.72 (1H, m)。

実施例 42. (±)-N-ヒドロキシ-Nα-メチル-Nα-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-[2-(チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル)エチル]グリシンアミド (例示化合物番号 5-23)

実施例 41 で得た (±)-N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-[2-(チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル)エチル]グリシンを用いて実施例 2 と同様にヒドロキシアミド化反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 92%)。

融点: 186-187°C (分解)

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

11.89 (1H, s), 10.75 (1H, s), 8.95 (1H, br.s), 8.07 (1H, d, J=5Hz),

7.79-7.76 (2H, m), 7.47-7.42 (2H, m), 7.26-7.22 (1H, m),

7.14-7.07 (4H, m), 6.92 (1H, d, J=5Hz), 4.31 (1H, dd, J=9Hz, 7Hz),

3.75-3.60 (2H, m), 2.94 (3H, s), 1.91-1.72 (2H, m)。

実施例 43. (±)-2-[2-(3, 7-ジメチルキサンチン-1-イル)エチル]-N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)グリシン (1)
(±)-2-(2-ブロモエチル)-N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)グリシン アリルエステル

実施例 41-(2) で得た (±)-2-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシン アリルエステル 6.08 g (15.0 mmol) をテトラヒドロフラン 45 ml に溶解し、トリフェニルホスフィン 4.72 g (18.0 mmol) を加え、氷冷攪拌下、四臭化炭素 5.97 g (18.0 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 20 ml を 20 分間をかけて滴下した。更に、室温で 1 時間攪拌後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗して無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1) に付して標記の化合物 6.05 g を無色油状物として得た (収率 86%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:
 7.81-7.76 (2H, m), 7.45-7.38 (2H, m), 7.25-7.19 (1H, m),
 7.09-6.99 (4H, m), 5.82-5.68 (1H, m), 5.29-5.21 (2H, m),
 4.85 (1H, dd, J=10Hz, 5Hz), 4.53-4.40 (2H, m), 3.52-3.35 (2H, m),
 2.82 (3H, s), 2.51-2.38 (1H, m), 2.30-2.16 (1H, m)。

(2) (±)-2-[2-(3,7-ジメチルキサンチン-1-イル)エチル]-N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)グリシン アリルエステル

N,N-ジメチルホルムアミド 20 ml に 60% 水素化ナトリウム 0.24 g (6.0 mmol) を懸濁、3,7-ジメチルキサンチン 1.10 g (6.1 mmol) を加えて 50℃ で 2 時間攪拌した。室温に戻した後、反応液に (1) で得た (±)-2-(2-ブロモエチル)-N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシン アリルエステル 2.34 g (5.0 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 10 ml を加え、80℃ で 2 時間攪拌した。室温に冷却した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) に付して標記の化合物 0.86 g を無色非晶性固体として得た (収率 30%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.80-7.74 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.43-7.36 (2H, m),

7.24-7.18 (1H, m), 7.07-6.97 (4H, m), 5.82-5.67 (1H, m),

5.28-5.18 (2H, m), 4.82 (1H, dd, J=11Hz, 6Hz),

4.49-4.37 (2H, m), 4.18-4.01 (2H, m), 3.98 (3H, s),

3.57 (3H, s), 2.97 (3H, s), 2.31-2.18 (1H, m), 2.12-1.98 (1H, m)。

(3) (±) - 2 - [2 - (3, 7-ジメチルキサンチン-1-イル) エチル] -
N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシン

(2) で得た (±) - 2 - [2 - (3, 7-ジメチルキサンチン-1-イル) エチル] - N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシン アリルエステルを用いて実施例 33 - (3) と同様にエステルの加水分解反応を行ない標記の化合物を白色粉末として得た (収率 96%)。

融点: 207-209℃

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆)

δ ppm:

12.89 (1H, br.s), 8.02 (1H, s), 7.81-7.75 (2H, m),

7.48-7.42 (2H, m), 7.27-7.23 (1H, m), 7.13-7.06 (4H, m),

4.50 (1H, dd, J=10Hz, 6Hz), 3.87-3.75 (5H, m), 3.41 (3H, s),

2.84 (3H, s), 2.13-2.05 (1H, m), 1.82-1.72 (1H, m)。

実施例 44. (±) - 2 - [2 - (3, 7-ジメチルキサンチン-1-イル) エチル] -
N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド (例示化合物番号 5-27)

実施例 43 で得た (±) - 2 - [2 - (3, 7-ジメチルキサンチン-1-イル) エチル] - N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンを用いて実施例 2 と同様にヒドロキシアミド化反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 87%)。

融点：117-119℃（分解）

¹H-核磁気共鳴スペクトル（400MHz, DMSO-d₆） δ ppm:

10.76 (1H, s), 8.94 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.80-7.76 (2H, m),

7.46-7.41 (2H, m), 7.27-7.23 (1H, m), 7.14-7.07 (4H, m),

4.30 (1H, dd, J=9Hz, 6Hz), 3.86 (3H, s), 3.76-3.64 (2H, m),

3.40 (3H, s), 2.94 (3H, s), 1.88-1.72 (2H, m)。

実施例45. (±)-N-メチル-2-[2-(1-メチルキナゾリン-2,4-ジオン-3-イル)エチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)グリシン
アリルエステル

(1) (±)-N-メチル-2-[2-(1-メチルキナゾリン-2,4-ジオン-3-イル)エチル]-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)グリシン
アリルエステル

(±)-N-(t-ブトキシカルボニル)ホモセリン アリルエステルの代わりに実施例41-(2)で得た(±)-2-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)グリシン アリルエステルを、フタルイミドの代わりに1-メチルキナゾリン-2,4-ジオンを用いて実施例1-(1)と同様に反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た（収率72%）。

¹H-核磁気共鳴スペクトル（270MHz, CDCl₃） δ ppm:

8.22-8.19 (1H, m), 7.79-7.66 (3H, m), 7.43-7.36 (2H, m),

7.29-7.18 (3H, m), 7.07-6.99 (4H, m), 5.81-5.67 (1H, m),

5.27-5.18 (2H, m), 4.83 (1H, dd, J=10Hz, 5Hz), 4.47-4.37 (2H, m),

4.24-4.06 (2H, m), 3.60 (3H, s), 2.99 (3H, s), 2.35-2.22 (1H, m),

2.15-2.00 (1H, m)。

(2) (±)-N-メチル-2-[2-(1-メチルキナゾリン-2,4-ジオン-3-イル)エチル]-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)グリシン

(1)で得た(±)-N-メチル-2-[2-(1-メチルキナゾリン-2,4-

ージオン-3-イル) エチル] -N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシン アリルエステルを用いて実施例33-(3)と同様にエステルの加水分解反応を行ない、標記の化合物を白色非晶性固体として得た (収率74%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl₃) δ ppm :
 8.22-8.18 (1H, m), 7.78-7.67 (3H, m), 7.40-7.34 (2H, m),
 7.30-7.15 (3H, m), 7.05-6.96 (4H, m), 4.80 (1H, dd, J=10Hz, 6Hz),
 4.21-4.02 (2H, m), 3.59 (3H, s), 2.98 (3H, s), 2.37-2.24 (1H, m),
 2.11-1.97 (1H, m)。

実施例46. (±)-N-ヒドロキシ-Nα-メチル-2-[2-(1-メチルキナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル]-Nα-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド (例示化合物番号5-15)

実施例45で得た(±)-N-メチル-2-[2-(1-メチルキナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル]-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンを用いて実施例2と同様にヒドロシミアミド化反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率76%)。

融点: 184-185℃

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm :
 10.77 (1H, s), 8.95 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz),
 7.80-7.76 (3H, m), 7.46-7.41 (3H, m), 7.31 (1H, t, J=8Hz),
 7.27-7.23 (1H, m), 7.14-7.06 (4H, m), 4.33 (1H, dd, J=9Hz, 6Hz),
 3.85-3.74 (2H, m), 3.51 (3H, s), 2.95 (3H, s), 1.94-1.75 (2H, m)。

実施例47. (±)-N-メチル-2-[7-(1-メチルキサンチン-1-イル) エチル]-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシン

(1) (±)-N-メチル-2-[2-[7-メチル-3-(2-トリメチルシリル) エトキシメチルキサンチン-1-イル] エチル]-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシン アリルエステル

3, 7-ジメチルキサンチンの代わりに7-メチル-3-(2-トリメチルシリル)エトキシメチルキサンチンを用いて実施例43-(2)と同様に反応を行ない、標記の化合物を無色油状物として得た(収率51%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl₃) δ ppm:
 7.80-7.74 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.43-7.36 (2H, m),
 7.25-7.18 (1H, m), 7.08-6.98 (4H, m), 5.81-5.67 (1H, m),
 5.53 (2H, s), 5.26-5.17 (2H, m), 4.81 (1H, dd, J=10Hz, 5Hz),
 4.49-4.46 (2H, m), 4.17-4.02 (2H, m), 3.98 (3H, s),
 3.75-3.68 (2H, m), 2.96 (3H, s), 2.30-2.17 (1H, m),
 2.12-1.98 (1H, m), 1.01-0.97 (2H, m), -0.02(9H, s)。

(2) (±)-N-メチル-2-[2-(7-メチルキサンチン-1-イル)エチル]-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)グリシン

(1)で得た(±)-N-メチル-2-[2-[7-メチル-3-(2-トリメチルシリル)エトキシメチルキサンチン-1-イル]エチル]-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)グリシン アリルエステルを用いて実施例37-(4)及び(5)と同様に脱保護反応及びエステル加水分解反応を続けて行ない、標記の化合物を白色粉末として得た(収率92%)。

融点: 250℃以上

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm:
 12.90 (1H, br.s), 11.89 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.81-7.76 (2H, m),
 7.48-7.43 (2H, m), 7.28-7.23 (1H, m), 7.13-7.03 (4H, m),
 4.49 (1H, dd, J=10Hz, 6Hz), 3.84 (3H, s), 3.80-3.72 (2H, m),
 2.84 (3H, s), 2.13-2.04 (1H, m), 1.80-1.70 (1H, m)。

実施例48. (±)-N-ヒドロキシ-Nα-メチル-2-[2-(7-メチルキサンチン-1-イル)エチル]-Nα-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)グリシンアミド (例示化合物番号5-25)

実施例 47 で得た (±) -N-メチル-2-[2-(7-メチルキサンチン-1-イル) エチル]-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンを用いて実施例 2 と同様にヒドロキシアミド化反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 78%)。

融点: 194-195℃ (分解)

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

11.89 (1H, s), 10.75 (1H, d, J=1Hz), 8.94 (1H, d, J=1Hz),
7.93 (1H, s), 7.82-7.76 (2H, m), 7.47-7.41 (2H, m),
7.26-7.22 (1H, m), 7.13-7.07 (4H, m), 4.30 (1H, dd, J=9Hz, 6Hz),
3.83 (3H, s), 3.71-3.59 (3H, m), 2.94 (3H, s), 1.88-1.70 (2H, m)。

実施例 49. (±) -Nα-[3-(4-クロロフェニル) プロパルギル]-N-ヒドロキシ-Nα-(4-メトキシベンゼンスルホニル) バリンアミド (例示化合物番号 6-25)

(1) (±) -N-(4-メトキシベンゼンスルホニル) バリン メチルエステル

(±) -バリン メチルエステルと 4-メトキシベンゼンスルホニルクロリドを用いて実施例 1-(2)-b) と同様に反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 90%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.79-7.32 (2H, m), 6.98-6.93 (2H, m), 5.05 (1H, d, J=10Hz),
3.86 (3H, s), 3.71 (1H, dd, J=10Hz, 5Hz), 3.48 (3H, s),
2.08-1.96 (1H, m), 0.95 (3H, d, J=7Hz), 0.87 (3H, d, J=7Hz)。

(2) (±) -N-[3-(4-クロロフェニル) プロパルギル]-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル) バリン メチルエステル

(1) で得た (±) -N-(4-メトキシベンゼンスルホニル) バリン メチルエステルと 3-(4-クロロフェニル) プロパルギルブロミドを用いて実施例 1-(3) と同様に反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 84%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.88-7.83 (2H, m), 7.27-7.23 (2H, m), 7.18-7.12 (2H, m),
6.92-6.86 (2H, m), 4.59 (1H, d, $J=19\text{Hz}$), 4.32 (1H, d, $J=19\text{Hz}$),
4.15 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 3.80 (3H, s), 3.51 (3H, s),
2.32-1.75 (1H, m), 1.05 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.95 (3H, d, $J=7\text{Hz}$)。

(3) (±) -N-[3-(4-クロロフェニル)プロパルギル]-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)パリン

(2) で得た (±) -N-[3-(4-クロロフェニル)プロパルギル]-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)パリン メチルエステルを用いて実施例 33 - (3) と同様にエステルの加水分解反応を行ない、標記の化合物を無色油状物として得た (収率 36%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.88-7.83 (2H, m), 7.27-7.21 (2H, m), 7.18-7.15 (2H, m),
6.90-6.86 (2H, m), 4.49 (1H, d, $J=19\text{Hz}$), 4.41 (1H, d, $J=19\text{Hz}$),
4.13 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 3.80 (3H, s), 2.28-1.76 (1H, m),
0.99 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.97 (3H, d, $J=7\text{Hz}$)。

(4) (±) -N α -[3-(4-クロロフェニル)プロパルギル]-N-ヒドロキシ-N α -(4-メトキシベンゼンスルホニル)パリンアミド

(3) で得た (±) -N-[3-(4-クロロフェニル)プロパルギル]-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)パリンを用いて実施例 2 と同様にヒドロキシアミド化反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 84%)。

融点: 153-154°C

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

9.00 (1H, s), 7.85 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.57 (1H, br.s),
7.27-7.26 (2H, m), 7.25-7.19 (2H, m), 6.90 (2H, d, $J=9\text{Hz}$),
4.55 (1H, d, $J=19\text{Hz}$), 4.50 (1H, d, $J=19\text{Hz}$), 3.81 (3H, s),

3.69 (1H, d, J=11Hz), 2.41-2.32 (1H, m), 0.89 (3H, d, J=6Hz),
0.71 (3H, d, J=6Hz)。

実施例 50. (±)-N α -[3-(4-クロロフェニル)プロパルギル]-N-ヒドロキシ-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホニル)バリンアミド (例示化合物番号 6-26)

(±)-バリン メチルエステルと 4-フェノキシベンゼンスルホニルクロリドを出発物質として実施例 49-(1)、(2)、(3) 及び (4) に準じて 4 工程の反応を行ない、標記の化合物を淡黄色非晶性固体として得た (4 工程の合計収率 9%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.97 (1H, s), 7.87 (2H, d, J=9Hz), 7.74 (1H, br.s),
7.38 (2H, t, J=8Hz), 7.26-7.18 (5H, m), 6.97-6.95 (4H, m),
4.57 (1H, d, J=19Hz), 4.52 (1H, d, J=19Hz), 3.71 (1H, d, J=11Hz),
2.44-2.31 (1H, m), 0.91 (3H, d, J=6Hz), 0.76 (3H, d, J=6Hz)。

実施例 51. (±)-N-ヒドロキシ-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-N α -プロパルギルバリンアミド (例示化合物番号 6-4)

4-メトキシベンゼンスルホニルクロリドの代わりに 4-フェノキシベンゼンスルホニルクロリドを用いて実施例 49-(1) と同様に反応を行い、得られた化合物と、3-(4-クロロフェニル)プロパルギルブロミドの代わりにプロパルギルブロミドを用いて実施例 49-(2) に準じて反応を行った。得られた化合物を用いて、更に実施例 49-(3) 及び (4) に準じて 2 工程の反応を行ない、標記の化合物を淡黄色非晶性固体として得た (4 工程の合計収率 24%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.99 (1H, s), 7.85 (2H, d, J=9Hz), 7.45-7.39 (2H, m),
7.25-7.21 (1H, m), 7.07-7.03 (4H, m), 4.37 (1H, dd, J=19Hz, 2Hz),
4.30 (1H, dd, J=19Hz, 2Hz), 3.60 (1H, d, J=11Hz),
2.36-2.27 (1H, m), 2.22 (1H, t, J=2Hz), 0.88 (3H, d, J=7Hz),

0.69 (3H, d, J=7Hz)。

実施例 5 2. (±) -N α -[3-(4-クロロフェニル)プロパルギル]-N-ヒドロキシ-N α -(4-メトキシベンゼンスルホニル)アラニン (例示化合物番号 6-27)

(±)-アラニン メチルエステルと 4-フェノキシベンゼンスルホニルクロリドを出発物質として実施例 4 9-(1)、(2)、(3) 及び (4) に準じて 4 工程の反応を行ない、標記の化合物を淡黄色非晶性固体として得た (4 工程の合計収率 58%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm :
9.32 (1H, s), 7.85-7.82 (2H, m), 7.33-7.20 (4H, m),
6.95-6.91 (2H, m), 4.54 (1H, q, J=7Hz), 4.33 (2H, s),
3.82 (3H, s), 1.32 (3H, d, J=7Hz)。

実施例 5 3. (±) -N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-[2-(プテリジン-2, 4-ジオン-3-イル)エチル]グリシン

1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチルチエノ[3, 2-d]ピリミジン-2, 4-ジオンの代わりに 1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチルプテリジン-2, 4-ジオンを用いて実施例 4 1-(3) と同様に反応を行ない、次いで、得られたアリルエステル体を用いて実施例 4 1-(4) と同様に脱保護反応及びエステル加水分解反応を行ない、標記の化合物を淡黄色粉末として得た (合計収率 53%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm :
12.25 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=2Hz), 8.56 (1H, d, J=2Hz),
7.81 (2H, d, J=9Hz), 7.46 (2H, t, J=8Hz), 7.25 (1H, t, J=8Hz),
7.14-7.05 (4H, m), 4.53 (1H, dd, J=10Hz, 5Hz), 3.92-3.80 (2H, m),
2.86 (3H, s), 2.23-2.12 (1H, m), 1.93-1.79 (1H, m)。

実施例 54. (±) -N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-[2-(プテリジン-2, 4-ジオン-3-イル)エチル]グリシンアミド (例示化合物番号 5-21)

実施例 53 で得た (±) -N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-[2-(プテリジン-2, 4-ジオン-3-イル)エチル]グリシンを用いて実施例 2 と同様にヒドロキシアミド化反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 54%)。

融点: 155-157°C

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:
 12.23 (1H, s), 10.77 (1H, s), 8.96 (1H, t, J=1Hz),
 8.67 (1H, d, J=2Hz), 8.56 (1H, d, J=2Hz), 7.81-7.78 (2H, m),
 7.48-7.43 (2H, m), 7.25 (1H, t, J=7Hz), 7.16-7.09 (4H, m),
 4.33 (1H, t, J=7Hz), 3.78-3.72 (2H, m), 2.96 (3H, s),
 1.95-1.80 (2H, m)。

実施例 55. (±) -N-[3-(4-クロロフェニル)プロパルギル]-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシン

臭化プロパルギルの代わりに 3-(4-クロロフェニル)プロパルギルブロミドを用いて実施例 27-(1) 及び (2) と同様に反応を行ない、標記の化合物を淡黄色非晶性固体として得た (合計収率 88%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:
 7.87-7.78 (4H, m), 7.74-7.68 (2H, m), 7.42-7.34 (2H, m),
 7.26-7.17 (5H, m), 7.01-6.96 (2H, m), 6.94-6.89 (2H, m),
 4.67 (1H, t, J=7Hz), 4.46 (1H, d, J=19Hz), 4.35 (1H, d, J=19Hz),
 3.78 (2H, t, J=7Hz), 2.52-2.39 (1H, m), 2.23-2.09 (1H, m)。

実施例 56. (±) -N α -[3-(4-クロロフェニル)プロパルギル]-N

ーヒドロキシーN α ー(4-フェノキシベンゼンスルホニル)ー2ー(2-フタルイミドエチル)グリシンアミド (例示化合物番号3-136)

実施例55で得た(±)-N-[3-(4-クロロフェニル)プロパルギル]-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシンを用いて実施例2と同様にヒドロキシアミド化反応を行ない、標記の化合物を無色非晶性固体として得た(収率61%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl₃) δ ppm:
 9.42 (1H, br.s), 7.84-7.80 (2H, m), 7.75-7.67 (4H, m),
 7.44-7.39 (2H, m), 7.27-7.20 (6H, m), 7.00-6.98 (2H, m),
 6.63 (2H, d, J=9Hz), 4.52 (1H, d, J=19Hz), 4.50 (1H, d, J=19Hz),
 4.29 (1H, dd, J=10Hz, 5Hz), 3.70-3.64 (1H, m), 3.58-3.50 (1H, m),
 2.60-2.51 (1H, m), 1.90-1.81 (1H, m)。

実施例57. (±)-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-N-(3-フェニルプロパルギル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシン

臭化プロパルギルの代わりに3-フェニルプロパルギルブロミドを用いて実施例27-(1)及び(2)と同様に反応を行ない、標記の化合物を淡黄色非晶性固体として得た(合計収率90%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm:
 7.89-7.79 (4H, m), 7.74-7.68 (2H, m), 7.40-7.16 (8H, m),
 7.00-6.88 (4H, m), 4.75 (1H, t, J=8Hz), 4.46 (1H, d, J=19Hz),
 4.37 (1H, d, J=19Hz), 3.87 (1H, t, J=7Hz), 2.49-2.37 (1H, m),
 2.23-2.09 (1H, m)。

実施例58. (±)-N-ヒドロキシーN α ー(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-N α ー(3-フェニルプロパルギル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシンアミド (例示化合物番号3-122)

実施例57で得た(±)-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-N-(3

－フェニルプロパルギル)－2－(2－フタルイミドエチル)グリシンを用いて実施例2と同様にヒドロキシアミド化反応を行ない、標記の化合物を淡黄色非晶性固体として得た(収率87%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル(400MHz, CDCl₃) δ ppm:

9.42 (1H, br.s), 7.83-7.79 (2H, m), 7.74-7.69 (4H, m),
7.48-7.21 (9H, m), 7.00-6.96 (2H, m), 6.62 (2H, d, J=9Hz),
4.55 (1H, d, J=19Hz), 4.49 (1H, d, J=19Hz),
4.31 (1H, dd, J=10Hz, 5Hz), 3.71-3.65 (1H, m), 3.59-3.52 (1H, m),
2.62-2.53 (1H, m), 1.91-1.83 (1H, m)。

実施例59. (±)－N－(2－ブチニル)－N－(4－フェノキシベンゼンスルホニル)－2－(2－フタルイミドエチル)グリシン

臭化プロパルギルの代わりに1－メタンスルホニルオキシ－2－ブチンを用いて実施例27－(1)及び(2)と同様に反応を行ない、標記の化合物を淡黄色非晶性固体として得た(合計収率63%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル(270MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.87-7.79 (4H, m), 7.75-7.68 (2H, m), 7.44-7.36 (2H, m),
7.23-7.17 (1H, m), 7.07-7.03 (2H, m), 6.98-6.93 (2H, m),
4.62 (1H, t, J=8Hz), 4.21 (1H, dq, J=19Hz, 3Hz),
4.06 (1H, dq, J=19Hz, 3Hz), 3.88-3.66 (2H, m), 2.51-2.38 (1H, m),
2.23-2.07 (1H, m), 1.72 (3H, t, J=3Hz)。

実施例60. (±)－N_α－(2－ブチニル)－N－ヒドロキシ－N_α－(4－フェノキシベンゼンスルホニル)－2－(2－フタルイミドエチル)グリシンアミド(例示化合物番号3－106)

実施例59で得た(±)－N－(2－ブチニル)－N－(4－フェノキシベンゼンスルホニル)－2－(2－フタルイミドエチル)グリシンを用いて実施例2と同様にヒドロキシアミド化反応を行ない、標記の化合物を淡黄色非晶性固体として得

た (収率 86%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm :
 9.36 (1H, br.s), 7.84-7.79 (2H, m), 7.74-7.68 (4H, m),
 7.45-7.40 (2H, m), 7.30-7.22 (2H, m), 7.05 (2H, d, $J=8\text{Hz}$),
 6.75 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 4.28-4.12 (3H, m), 3.63-3.48 (2H, m),
 2.52-2.44 (1H, m), 1.83-1.75 (4H, m)。

実施例 61. (±)-2-[2-(1,1-ジオキソ-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン-2-イル)エチル]-N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)グリシン (例示化合物番号 2-178)

3,7-ジメチルキサンチンの代わりに 1,1-ジオキソ-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オンを用いて実施例 43-(2)と同様に反応を行ない、次いで、得られたアリルエステル体を用いて実施例 1-(4)と同様に脱アリル反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (合計収率 62%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm :
 13.00 (1H, br.s), 8.32 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.11-7.99 (3H, m),
 7.81-7.78 (2H, m), 7.48-7.43 (2H, m), 7.27-7.23 (1H, m),
 7.13-7.05 (4H, m), 4.65 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$, 6Hz), 3.82-3.75 (1H, m),
 3.66-3.57 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.38-2.29 (1H, m), 2.00-1.90 (1H, m)。

実施例 62. (±)-2-[2-(1,1-ジオキソ-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン-2-イル)エチル]-N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホニル)グリシンアミド (例示化合物番号 2-25)

実施例 61 で得た (±)-2-[2-(1,1-ジオキソ-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン-2-イル)エチル]-N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)グリシンを用いて実施例 2 と同様にヒドロシアミド化反応を行ない、標記の化合物を無色非晶性固体として得た (収率 65%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm :

9.23 (1H, br.s), 8.02 (1H, d, J=7Hz), 7.95-7.82 (3H, m),
 7.68-7.65 (2H, m), 7.44-7.39 (3H, m), 7.24 (1H, t, J=7Hz),
 7.10-7.07 (2H, m), 6.85-6.82 (2H, m), 4.51 (1H, dd, J=9Hz, 6Hz),
 3.78-3.71 (1H, m), 3.61-3.54 (1H, m), 2.91 (3H, s),
 2.48-2.39 (1H, m), 1.83-1.61 (1H, m)。

実施例 63. (±) -N-メチル-2-[2-(6-メチルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] -N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシン

1-(2-トリメチルシリル) エトキシメチルチエノ [3, 2-d] ピリミジン-2, 4-ジオンの代わりに 6-メチル-1-(2-トリメチルシリル) エトキシメチルピリミジン-2, 4-ジオンを用いて実施例 41-(3) と同様に反応を行ない、次いで、得られたアリルエステル体を用いて実施例 41-(4) と同様に脱保護反応及びエステル加水分解反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (合計収率 19%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

11.14 (1H, s), 7.79 (2H, d, J=9Hz), 7.46 (2H, t, J=8Hz),
 7.25 (1H, t, J=8Hz), 7.13-7.07 (4H, m), 5.46 (1H, s),
 4.46 (1H, dd, J=10Hz, 6Hz), 3.70-3.65 (2H, m), 2.81 (3H, s),
 2.12-2.00 (1H, m), 1.79-1.66 (1H, m)。

実施例 64. (±) -N-ヒドロキシ-N α -メチル-2-[2-(6-メチルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] -N α -(4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド (例示化合物番号 5-39)

実施例 63 で得た (±) -N-メチル-2-[2-(6-メチルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] -N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンを用いて実施例 2 と同様にヒドロシアミド化反応を行ない、標記の化合物を白色非晶性固体として得た (収率 73%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm :
 7.76 (1H, br.s), 7.68 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.39 (2H, t, $J=8\text{Hz}$),
 7.21 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.08-7.05 (2H, m), 6.98 (2H, d, $J=9\text{Hz}$),
 5.49 (1H, s), 4.48 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 6Hz), 3.79-3.75 (2H, m),
 2.88 (3H, s), 2.30-2.23 (1H, m), 2.09 (3H, s), 1.66-1.61 (1H, m)。

実施例 65. (±)-N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-[2-(5-トリフルオロメチルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル)エチル]グリシン

1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチルチエノ[3, 2-d]ピリミジン-2, 4-ジオンの代わりに5-トリフルオロメチル-1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチルピリミジン-2, 4-ジオンを用いて実施例 41-(3)と同様に反応を行ない、次いで、得られたアリルエステル体を用いて実施例 41-(4)と同様に脱保護反応及びエステル加水分解反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (合計収率 27%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 8.09 (1H, s), 7.79 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.49-7.43 (2H, m),
 7.28-7.22 (1H, m), 7.13-7.07 (4H, m), 4.48 (1H, dd, $J=10\text{Hz}$, 5Hz),
 3.79-3.67 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.15-1.99 (1H, m), 1.84-1.70 (1H, m)。

実施例 66. (±)-N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-[2-(5-トリフルオロメチルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル)エチル]グリシンアミド (例示化合物番号 5-37)

実施例 65 で得た (±)-N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-[2-(5-トリフルオロメチルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル)エチル]グリシンを用いて実施例 2 と同様にヒドロシアミド化反応を行ない、標記の化合物を淡黄色非晶性固体として得た (収率 39%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm :

10.51 (1H, br.s), 9.89 (1H, br.s), 8.41 (1H, br.s),
7.69 (2H, d, J=9Hz), 7.40-7.36 (2H, m), 7.20 (1H, t, J=7Hz),
7.05-7.00 (4H, m), 4.56 (1H, br.s), 3.82-3.75 (2H, m), 2.81 (3H, s),
2.25-2.23 (1H, m), 1.79-1.78 (1H, m)。

実施例 67. (±) -N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)
-2-(2-フタルイミドメチル) グリシン

(1) N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) セリノール

セリノール 3.64 g (40 mmol) を、ジオキサン 100 ml 及び水 200 ml の混合液に溶解し、トリエチルアミン 10.12 g (100 mmol) を加えて室温で 30 分間攪拌した。次いで、4-フェノキシベンゼンスルホニルクロリド 10.75 g (40 mmol) のジオキサン溶液 100 ml を滴下し、滴下終了後 3 時間攪拌した。溶媒の大部分を減圧留去してから酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮することにより標記の化合物 10.62 g を白色粉末として得た (収率 82%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆)

δ ppm:

7.84 (2H, d, J=8Hz), 7.41 (2H, t, J=8Hz), 7.22 (2H, t, J=7Hz),
7.09-7.01 (4H, m), 6.69 (1H, d, J=7Hz), 4.10-4.06 (1H, m),
3.63-3.45 (4H, m)。

(2) N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) セリノール

(1) で得た N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) セリノール 10.62 g (32.84 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド 250 ml に溶解し、炭酸カリウム 45.39 g (328.4 mmol) を添加した後、ヨウ化メチル 5.12 g (36.12 mmol) を滴下した。室温で 2 時間攪拌した後、同量のヨウ化メチルを追加し更に 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に氷水を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を水洗して無水硫酸マグネシウムで乾燥してから減

圧濃縮し、標記の化合物 8. 32 g を白色粉末として得た (収率 75%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl_3 -DMSO- d_6)

δ ppm :

7.81 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.41 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.22 (1H, t, $J=7\text{Hz}$),

7.08-7.00 (4H, m), 4.06-3.97 (1H, m), 3.70-3.56 (4H, m),

2.86 (3H, s)。

(3) (±) -O- (t-ブチルジメチルシリル) -N-メチル-N- (4-フェノキシベンゼンスルホニル) セリノール

(2) で得た N-メチル-N- (4-フェノキシベンゼンスルホニル) セリノール 8. 32 g (24. 66 mmol) 及びイミダゾール 4. 13 g (61. 65 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド 200 ml に溶解し、室温で攪拌しながら t-ブチルジメチルシリルクロリド 3. 53 g (23. 43 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 50 ml を滴下した。更に 2 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去して残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) に付して標記の化合物 4. 15 g を無色油状物として得た (収率 38%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm :

7.78 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.44-7.38 (2H, m), 7.25-7.19 (1H, m),

7.07-6.99 (4H, m), 4.01-3.96 (1H, m), 3.74-3.69 (2H, m),

3.66 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.88 (3H, s), 0.84 (9H, s), 0.02 (6H, s) 。

(4) (±) -1- (t-ブチルジメチルシリルオキシメチル) -N-メチル-N- (4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2-フタルイミドエチルアミン

(±) -N- (t-ブトキシカルボニル) ホモセリン アリルエステルの代わりに (3) で得た (±) -O- (t-ブチルジメチルシリル) -N-メチル-N- (4-フェノキシベンゼンスルホニル) セリノールを用いて実施例 1 - (1) と同様に

反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 93%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.82-7.77 (2H, m), 7.73-7.69 (2H, m), 7.59 (2H, d, $J=8\text{Hz}$),
7.39 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.20 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 6.98 (2H, d, $J=8\text{Hz}$),
6.74 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 4.37-4.31 (1H, m), 4.02-3.93 (1H, m),
3.72-3.63 (3H, m), 2.97 (3H, s), 0.88 (9H, s), 0.04 (3H, s),
0.02 (3H, s)。

(5) (±) - 1 - ヒドロキシメチル - N - メチル - N - (4 - フェノキシベンゼン
スルホニル) - 2 - フタルイミドエチルアミン

(4) で得た (±) - 1 - (t - ブチルジメチルシリルオキシメチル) - N - メチル - N - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) - 2 - フタルイミドエチルアミン 7.40 g (12.74 mmol) をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、1 M テトラブチルアンモニウムフルオリド / テトラヒドロフラン 溶液 19.11 ml (19.11 mmol) を添加して室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗して無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) に付して標記の化合物 1.70 g を白色粉末として得た (収率 29%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

7.84-7.78 (2H, m), 7.75-7.70 (2H, m), 7.65 (2H, d, $J=9\text{Hz}$),
7.39 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.21 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.00 (2H, d, $J=8\text{Hz}$),
6.78 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 4.41-4.31 (1H, m), 3.84-3.62 (4H, m),
2.98 (3H, s)。

(6) (±) - 1 - ホルミル - N - メチル - N - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) - 2 - フタルイミドエチルアミン

オキサリルクロリド 0.51 g (4.00 mmol) とジメチルスルホキシド 0.

6.3 g (8.01 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、78℃に冷却した。攪拌しながら、(5) で得た (±) -1-ヒドロキシメチル-N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-フタルイミドエチルアミン 1.70 g (3.64 mmol) のジクロロメタン溶液 25 ml を滴下して 30 分間攪拌した。次いで、トリエチルアミン 1.84 g (18.2 mmol) を滴下して室温で 2 時間攪拌し、氷水を加えてジクロロメタンで抽出した。有機層を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮することにより、標記の化合物 1.58 g を白色非晶性固体として得た (収率 93%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

9.57 (1H, s), 7.83-7.80 (2H, m), 7.76-7.72 (2H, m),
7.62 (2H, d, J=9Hz), 7.40 (2H, t, J=8Hz), 7.24-7.20 (1H, m),
7.00 (2H, d, J=8Hz), 6.76 (2H, d, J=9Hz), 5.00-4.96 (1H, m),
4.08-3.95 (2H, m), 2.98 (3H, s)。

(7) (±) -N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドメチル) グリシン

2-メチル-2-ブテン 0.95 g (13.6 mmol) 及び、(6) で得た (±) -1-ホルミル-N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-フタルイミドエチルアミン 1.58 g (3.40 mmol) を、t-ブタノール 12 ml 及び N, N-ジメチルアセトアミド 5 ml の混合液に溶解し、亜塩素酸ナトリウム 0.92 g (10.2 mmol) とリン酸二水素ナトリウム二水和物 1.06 g (6.80 mmol) の水溶液 10 ml を加えて室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗して無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; ジクロロメタン: メタノール = 10:1) に付して標記の化合物 0.60 g を白色非晶性固体として得た (収率 34%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.94-7.83 (2H, m), 7.80-7.71 (2H, m), 7.69-7.59 (2H, m),

7.41-7.37 (2H, m), 7.25-7.20 (1H, m), 7.01 (2H, d, J=7Hz),
6.83-6.77 (2H, m), 5.18-5.12 (1H, m), 4.21-4.02 (2H, m),
2.94 (3H, s)。

実施例 68. (±) -N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α -(4-フェノキシ
ベンゼンスルホニル) -2-(2-フタルイミドメチル) グリシンアミド (例示化
合物番号 3-25)

実施例 67 で得た (±) -N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニ
ル) -2-(2-フタルイミドメチル) グリシンを用いて実施例 2 と同様にヒドロ
キシアミド化反応を行ない、標記の化合物を白色非晶性固体として得た (収率 8
1%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm :
11.06 (1H, s), 9.08 (1H, s), 7.86 (4H, s), 7.66 (2H, d, J=9Hz),
7.46 (2H, t, J=8Hz), 7.26 (1H, t, J=8Hz), 7.10 (2H, d, J=8Hz),
6.87 (2H, d, J=9Hz), 4.67-4.63 (1H, m), 4.05-3.98 (1H, m),
3.68-3.58 (1H, m), 2.88 (3H, s)。

実施例 69. N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2(S)
-(2-フタルイミドエチル) グリシン (例示化合物番号 3-179)

(±) -N-(α -ブトキシカルボニル) ホモセリン アリルエステルの代わり
にその光学活性体 N-(α -ブトキシカルボニル) -L-ホモセリン アリルエス
テルを用いて実施例 1 と同様に反応を行ない標記の化合物を白色粉末として得た
(合計収率 49%)。

融点 : 155°C - 156°C

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm :
7.87-7.82 (2H, m), 7.77-7.70 (4H, m), 7.42-7.36 (2H, m),
7.23-7.19 (1H, m), 7.06-6.96 (4H, m), 4.76 (1H, dd, J=10Hz, 6Hz),
3.82-3.67 (2H, m), 2.98 (3H, s), 2.36-2.27 (1H, m),

2.05-1.94 (1H, m)。

HPLC分析：保持時間 36.8分

<測定条件>

カラム；CHIRALCEL OJ-R（ダイセル化学工業（株）製、

内径：0.46cm、長さ：15cm、粒径：5 μ m）

移動相；アセトニトリル：0.2%（v/v）トリエチルアミン-リン

酸緩衝液（pH2.2）=2：3

流速；1.0ml/分

温度；30℃

検出；UV 254nm

実施例70. N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α -(4-フェノキシベンゼン
スルホニル)-2(S)-(2-フタルイミドエチル)グリシンアミド（例示化合物
番号3-26）

実施例69で得たN-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2
(S)-(2-フタルイミドエチル)グリシンを用いて実施例2と同様にヒドロキ
シアミド化反応を行ない、標記の化合物を無色非晶性固体として得た（収率90%）。

¹H-核磁気共鳴スペクトル（400MHz, CDCl₃） δ ppm：

9.37 (1H, br.s), 7.84-7.80 (2H, m), 7.75-7.70 (2H, m),

7.60 (2H, d, J=9Hz), 7.45-7.22 (4H, m), 7.09-7.07 (2H, m),

6.82 (2H, d, J=9Hz), 4.33 (1H, dd, J=9Hz, 5Hz),

3.70-3.61 (1H, m), 3.51-3.43 (1H, m), 2.93 (3H, s),

2.38-2.29 (1H, m), 1.61-1.52 (1H, m)。

HPLC分析：保持時間 42.6分

<測定条件>

カラム；CHIRALCEL OJ-R（ダイセル化学工業（株）製、

内径：0.46cm、長さ：15cm、粒径：5 μ m）

移動相；アセトニトリル：0.2%（v/v）トリエチルアミン-リン

酸緩衝液 (pH 2.2) = 3 : 7

流速 ; 1.0 ml / 分

温度 ; 40 °C

検出 ; UV 254 nm

実施例 71. N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2 (R)-
-(2-フタルイミドエチル) グリシン (例示化合物番号 3-179)

N-(t-ブトキシカルボニル)-L-ホモセリン アリルエステルの代わりに
N-(t-ブトキシカルボニル)-D-ホモセリン アリルエステルを用いて実施
例 69 と同様に反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (合計 融点 :
155 °C - 157 °C)

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm :

7.87-7.82 (2H, m), 7.77-7.70 (2H, m), 7.42-7.37 (2H, m),
7.22-7.19 (1H, m), 7.06-6.96 (4H, m), 4.76 (1H, dd, J=10Hz, 6Hz),
3.82-3.67 (2H, m), 2.93 (3H, s), 2.36-2.27 (1H, m),
2.05-1.94 (1H, m)。

HPLC 分析 : 保持時間 34.2 分

<測定条件>

実施例 69 と同じ。

実施例 72. N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α -(4-フェノキシベンゼン
スルホニル)-2 (R)- (2-フタルイミドエチル) グリシンアミド (例示化合
物番号 3-26)

実施例 71 で得た N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2
(R)- (2-フタルイミドエチル) グリシンを用いて実施例 2 と同様にヒドロキ
シアミド化反応を行ない、標記の化合物を無色非晶性固体として得た (収率 93%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm :

9.36 (1H, br.s), 7.84-7.80 (2H, m), 7.75-7.70 (2H, m),

7.62-7.59 (2H, m), 7.45-7.40 (2H, m), 7.26-7.23 (2H, m),
 7.08 (2H, d, J=8Hz), 6.83 (1H, d, J=9Hz), 4.33 (1H, dd, J=9Hz, 5Hz),
 3.67-3.61 (1H, m), 3.51-3.43 (1H, m), 2.93 (3H, s),
 2.92-2.38 (1H, m), 1.60-1.52 (1H, m)。

HPLC分析：保持時間 39.0分

<測定条件>

実施例70と同じ。

実施例73. (±)-2-[2-(6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-2,4-ジオン-3-イル)エチル]-N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)グリシン

1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチルチエノ[3,2-d]ピリミジン-2,4-ジオンの代わりに1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-2,4-ジオンを用いて実施例41-(3)と同様に反応を行ない、次いで、得られたアリルエステル体を用いて実施例41-(4)と同様に脱保護反応及びエステル加水分解反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た(合計収率23%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル(270MHz, DMSO-d₆) δppm:

11.38 (1H, s), 7.78 (2H, d, J=9Hz), 7.49-7.43 (2H, m),
 7.25 (1H, t, J=8Hz), 7.13-7.07 (4H, m), 4.47 (1H, dd, J=10Hz, 6Hz),
 3.69 (2H, t, J=8Hz), 2.83 (3H, s), 2.69-2.64 (2H, m),
 2.58-2.47 (2H, m), 2.10-1.91 (3H, m), 1.76-1.62 (1H, m)。

実施例74. (±)-2-[2-(6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-2,4-ジオン-3-イル)エチル]-N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホニル)グリシンアミド(例示化合物番号5-68)

実施例71で得た(±)-2-[2-(6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ

[d] ピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] -N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンを用いて実施例2と同様にヒドロキシアミド化反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率49%)。

融点: 207-209℃ (分解)

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

11.40 (1H, s), 10.73 (1H, s), 8.95 (1H, d, J=3Hz),
7.79-7.75 (2H, m), 7.48-7.43 (2H, m), 7.25 (1H, t, J=7Hz),
7.14-7.08 (4H, m), 4.27 (1H, dd, J=9Hz, 7Hz), 3.63-3.51 (2H, m),
2.92 (3H, s), 2.66 (2H, t, J=7Hz), 2.51-2.48 (2H, m),
1.99-1.92 (2H, m), 1.84-1.74 (1H, m), 1.73-1.63 (1H, m)。

実施例75. (±)-N-[4-(4-クロロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-N-メチル-2-(2-フタルイミドエチル)グリシン

4-フェノキシベンゼンスルホニルクロリドの代わりに4-(4-クロロフェノキシ)ベンゼンスルホニルクロリドを用いて実施例1-(2)-b)と同様に反応を行ない、次いで、得られた化合物を用いて実施例1-(3)と同様にメチル化反応を行ない、更に、得られた化合物を用いて実施例1-(4)と同様に脱アリル反応を行ない、標記の化合物を淡黄色粉末として得た (合計収率71%)。

融点: 166-167℃

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.87-7.82 (2H, m), 7.80-7.70 (4H, m), 7.38-7.33 (2H, m),
7.03-6.96 (4H, m), 4.76 (1H, dd, J=10Hz, 6Hz), 3.84-3.64 (2H, m),
2.92 (3H, s), 2.48-2.35 (1H, m), 2.06-1.92 (1H, m)。

実施例76. (±)-N_α-[4-(4-クロロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-N-ヒドロキシ-N_α-メチル-2-(2-フタルイミドエチル)グリシンアミド (例示化合物番号3-181)

実施例73で得た (±)-N-[4-(4-クロロフェノキシ)ベンゼンスルホ

ニル] -N-メチル-2-(2-フタルイミドエチル) グリシンを用いて実施例 2 と同様にヒドロキシアミド化反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た(収率 90%)。

融点: 90-93℃

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

9.34 (1H, br.s), 7.85-7.80 (2H, m), 7.77-7.72 (2H, m),
7.62 (2H, d, J=9Hz), 7.42-7.23 (3H, m), 7.04-7.00 (2H, m),
6.86-6.82 (2H, m), 4.33 (1H, dd, J=9Hz, 5Hz), 3.68-3.62 (1H, m),
3.50-3.43 (1H, m), 2.93 (3H, s), 2.37-2.28 (1H, m),
1.61-1.53 (1H, m)。

実施例 77. (±)-N-エチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル) グリシン

ヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチルを用いて実施例 1-(3) と同様に反応を行い、次いで得られた化合物を用いて実施例 1-(4) と同様に脱アリル反応を行い、標記の化合物を淡黄色非晶性固体として得た(合計収率 92%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.88-7.81 (2H, m), 7.79-7.69 (4H, m), 7.43-7.35 (2H, m),
7.23-7.17 (1H, m), 7.06-7.02 (2H, m), 6.97-6.92 (2H, m),
4.57 (1H, dd, J=8Hz, 6Hz), 3.84-3.67 (2H, m), 3.50-3.37 (1H, m),
3.33-3.20 (1H, m), 2.44-2.31 (1H, m), 2.03-1.90 (1H, m),
1.33 (3H, t, J=7Hz)。

実施例 78. (±)-N α -エチル-N-ヒドロキシ-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル) グリシンアミド (例示化合物番号 3-42)

実施例 77 で得た (±)-N-エチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル) グリシンを用いて実施例 2 と同様にヒドロ

キシアミド化反応を行ない、標記の化合物を無色非晶性固体として得た（収率 88 %）。

^1H -核磁気共鳴スペクトル（400 MHz, CDCl_3 ） δ ppm :
9.49 (1H, br.s), 7.84-7.78 (2H, m), 7.74-7.70 (2H, m),
7.60 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.44-7.40 (2H, m), 7.31-7.22 (2H, m),
7.06 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.76 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 4.17 (1H, dd, $J=9\text{Hz}$, 5Hz),
3.56-3.32 (4H, m), 2.45-2.36 (1H, m), 1.67-1.55 (1H, m),
1.26 (3H, t, $J=7\text{Hz}$) 。

実施例 79. (±)-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル)-N-プロピルグリシン

ヨウ化メチルの代わりにヨウ化プロピルを用いて実施例 1-(3)と同様に反応を行い、次いで、得られた化合物を用いて実施例 1-(4)と同様に脱アシル反応を行ない、標記の化合物を淡黄色非晶性固体として得た（合計収率 86 %）。

^1H -核磁気共鳴スペクトル（270 MHz, CDCl_3 ） δ ppm :
7.86-7.71 (2H, m), 7.76-7.69 (4H, m), 7.44-7.36 (2H, m),
7.26-7.18 (1H, m), 7.07-7.03 (2H, m), 6.94-6.89 (2H, m),
4.49 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.76-3.65 (2H, m), 3.32-3.09 (2H, m),
2.43-2.31 (1H, m), 1.97-1.66 (3H, m), 0.89 (3H, t, $J=8\text{Hz}$) 。

実施例 80. (±)-N-ヒドロキシ-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル)-N α -プロピルグリシンアミド（例示化合物番号 3-58）

実施例 79で得た (±)-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-(2-フタルイミドエチル)-N-プロピルグリシンを用いて実施例 2と同様にヒドロキシアミド化反応を行ない、標記の化合物を無色非晶性固体として得た（収率 96 %）。

^1H -核磁気共鳴スペクトル（400 MHz, CDCl_3 ） δ ppm :

9.49 (1H, br.s), 7.84-7.80 (2H, m), 7.74-7.70 (2H, m),
 7.61-7.57 (2H, m), 7.45-7.40 (2H, m), 7.26-7.20 (2H, m),
 7.06 (2H, d, J=8Hz), 6.75-6.72 (2H, m), 4.16 (1H, dd, J=10Hz, 5Hz),
 3.55-3.32 (3H, m), 3.23-3.16 (1H, m), 2.44-2.36 (1H, m),
 1.75-1.50 (3H, m), 0.88 (3H, t, J=7Hz)。

実施例 8 1. (±) - 2 - [2 - (2, 3 - ジメチルマレイド) エチル] - N -
メチル - N - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) グリシン

1 - (2 - トリメチルシリル) エトキシメチルチエノ [3, 2 - d] ピリミジン
 - 2, 4 - ジオンの代わりに 2, 3 - ジメチルマレイミドを用いて実施例 4 1 -
 (3) と同様に反応を行い、次いで、得られたアリルエステル体を用いて実施例 1
 - (4) と同様に脱アリル反応を行い、標記の化合物を淡黄色非晶性固体として得
 た (合計収率 2 9 %)。

¹H - 核磁気共鳴スペクトル (2 7 0 MHz, CDCl₃) δ ppm :

7.77-7.73 (2H, m), 7.46-7.37 (2H, m), 7.21 (1H, t, J=7Hz),
 7.07-6.99 (4H, m), 4.69 (1H, dd, J=10Hz, 6Hz),
 4.65-4.42 (2H, m), 2.88 (3H, s), 2.27-2.17 (1H, m),
 2.03-1.83 (7H, m)。

実施例 8 2. (±) - 2 - [2 - (2, 3 - ジメチルマレイド) エチル] - N -
ヒドロキシ - N α - メチル - N α - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) グリシ
ンアミド (例示化合物番号 5 - 1 7)

実施例 8 1 で得た (±) - 2 - [2 - (2, 3 - ジメチルマレイド) エチル] -
 N - メチル - N - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンを用いて実施例
 2 と同様にヒドロシアミド化反応を行ない、標記の化合物を淡黄色非晶性固体と
 して得た (収率 7 3 %)。

¹H - 核磁気共鳴スペクトル (4 0 0 MHz, CDCl₃) δ ppm :

9.41 (1H, br.s), 7.68 (2H, d, J=9Hz), 7.44-7.39 (2H, m),

7.23 (1H, t, J=7Hz), 7.09-7.06 (2H, m), 7.02-6.98 (2H, m),
4.29 (1H, dd, J=9Hz, 6Hz), 3.48-3.42 (1H, m), 3.27-3.20 (1H, m),
2.90 (3H, s), 2.25-2.17 (1H, m), 1.96 (6H, s), 1.60-1.51 (1H, m)。

上記「実施例 8 1」又は「実施例 8 2」と同様に反応を行って、下記「実施例 8 3」乃至「実施例 8 8」の化合物を得た。

実施例 8 3. (±) - 2 - [2 - (4, 5 - ジクロロフタルイミド) エチル] -
N - メチル - N - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) グリシン

白色粉末 (合計収率 14%)

¹H - 核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, DMSO - d₆) δ ppm: 8.08 (2H, s), 7.83 (2H, d, J=9Hz), 7.47-7.41 (2H, m),
7.23 (1H, t, J=7Hz), 7.12-7.08 (2H, m), 7.02-6.98 (2H, m),
4.21 (1H, dd, J=9Hz, 6Hz), 3.63-3.44 (2H, m), 2.76 (3H, s),
2.31-2.16 (1H, m), 1.73-1.56 (1H, m)。

実施例 8 4. (±) - 2 - [2 - (4, 5 - ジクロロフタルイミド) エチル] -
N - ヒドロキシ - N α - メチル - N α - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) グ
リシンアミド (例示化合物番号 5 - 74)

白色粉末 (収率 64%)。

融点: 155 - 156℃

¹H - 核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm:
10.73 (1H, d, J=1Hz), 8.96 (1H, d, J=1Hz), 8.17 (2H, s),
7.79-7.75 (2H, m), 7.49-7.44 (2H, m), 7.26 (1H, t, J=7Hz),
7.19-7.14 (2H, m), 7.10-7.07 (2H, m), 4.30-4.26 (1H, m),
3.52-3.40 (2H, m), 2.88 (3H, s), 2.00-1.93 (1H, m),
1.86-1.78 (1H, m)。

実施例 85. (±) -N-メチル-2-[2-(4-メチルフタルイミド) エチル] -N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシン

白色粉末 (合計収率 53%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

7.77-7.70 (3H, m), 7.63 (1H, s), 7.50 (1H, d, J=8Hz),

7.42-7.35 (1H, m), 7.22-7.17 (2H, m), 7.06-7.03 (2H, m),

7.00-6.95 (2H, m), 4.75 (1H, dd, J=10Hz, 6Hz), 3.82-3.62 (2H, m),

2.92 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.36-2.23 (1H, m), 2.04-1.92 (1H, m)。

実施例 86. (±) -N-ヒドロキシ-N α -メチル-2-[2-(4-メチルフタルイミド) エチル] -N α -(4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド (例示化合物番号 5-76)

白色粉末 (収率 83%)。

融点: 157-158°C

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

9.41 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=8Hz), 7.60-7.58 (3H, m),

7.54-7.49 (1H, m), 7.46-7.40 (2H, m), 7.26-7.22 (1H, m),

7.09-7.06 (2H, m), 6.82 (2H, d, J=9Hz), 4.32 (1H, dd, J=10Hz, 5Hz),

3.65-3.59 (1H, m), 3.48-3.41 (1H, m), 2.92 (3H, s), 2.50 (3H, s),

2.35-2.27 (1H, m), 1.58-1.49 (1H, m)。

実施例 87. (±) -N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2-[2-(3,4-ピリジンジカルボキシイミド) エチル] グリシン

白色粉末 (合計収率 35%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9.11-

9.09 (2H, m), 7.90-7.87 (1H, m), 7.81-7.77 (2H, m),

7.49-7.43 (2H, m), 7.25 (1H, t, J=7Hz), 7.14-7.06 (4H, m),

4.52 (1H, dd, J=9Hz, 6Hz), 3.71-3.50 (2H, m), 2.81 (3H, s),

2.31-2.17 (1H, m), 1.94-1.80 (1H, m)。

実施例 88. (±) -N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-[2-(3, 4-ピリジンジカルボキシイミド)エチル]グリシンアミド (例示化合物番号 5-5)

白色粉末 (収率 95%)。

融点: 99-101℃

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

10.74 (1H, d, J=2Hz), 9.11-9.09 (2H, m), 8.97-8.96 (1H, m),

7.89-7.88 (1H, m), 7.79-7.76 (2H, m), 7.49-7.44 (2H, m),

7.26 (1H, t, J=7Hz), 7.17-7.15 (2H, m), 7.12-7.06 (2H, m),

4.31-4.27 (1H, m), 3.55-3.44 (2H, m), 2.89 (3H, s),

2.03-1.96 (1H, m), 1.94-1.82 (1H, m)。

実施例 89. (±) -2-[2-(6, 7-ジメトキシキナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル)エチル]-N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)グリシン

1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチルチエノ[3, 2-d]ピリミジン-2, 4-ジオンの代わりに 6, 7-ジメトキシ-1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチルキナゾリン-2, 4-ジオンを用いて実施例 41-(3)と同様に反応を行ない、次いで、得られたアシルエステル体を用いて実施例 41-(4)と同様に脱保護反応及びエステル加水分解反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (合計収率 53%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

11.24 (1H, s), 7.79-7.75 (2H, m), 7.48-7.42 (2H, m),

7.29-7.21 (2H, m), 7.12-7.04 (4H, m), 6.69 (1H, s),

4.51 (1H, dd, J=9Hz, 6Hz), 3.86-3.80 (5H, m), 3.78 (3H, s),

2.85 (3H, s), 2.20-2.07 (1H, m), 1.83-1.69 (1H, m)。

実施例 90. (±) - 2 - [2 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 2, 4 - ジ
オン - 3 - イル) エチル] - N - ヒドロキシ - N α - メチル - N α - (4 - フェノ
キシベンゼンスルホニル) グリシンアミド (例示化合物番号 5 - 19)

実施例 89 で得た (±) - 2 - [2 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - メチル - N - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンを用いて実施例 2 と同様にヒドロキシアミド化反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 60%)。

融点 : 146 - 148 °C

¹H - 核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm :

11.26 (1H, s), 10.75 (1H, s), 8.95 (1H, s), 7.79-7.76 (2H, m),

7.46-7.41 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.24 (1H, t, J=7Hz),

7.13-7.07 (4H, m), 6.68 (1H, s), 4.32 (1H, dd, J=9Hz, 7Hz),

3.83 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.74-3.67 (2H, m), 2.95 (3H, s),

1.93-1.83 (1H, m), 1.81-1.74 (1H, m)。

実施例 91. (±) - N - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニ
ル] - N - メチル - 2 - (2 - フタルイミドエチル) グリシン

4 - フェノキシベンゼンスルホニルクロリドの代わりに 4 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニルクロリドを用いて実施例 1 - (2) - b) と同様に反応を行い、次いで、得られた化合物を用いて実施例 1 - (3) と同様にメチル化反応を行い、更に得られた化合物を用いて実施例 1 - (4) と同様に脱アリル反応を行い、標記の化合物を白色粉末として得た (合計収率 82%)。

¹H - 核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm :

7.88-7.82 (2H, m), 7.78-7.72 (4H, m), 7.12-6.93 (6H, m),

4.76 (1H, dd, J=9Hz, 6Hz), 3.84-3.61 (2H, m), 2.92 (3H, s),

2.38-2.25 (1H, m), 2.05-1.90 (1H, m)。

実施例 9 2. (±) -N α -[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホン
ニル]-N-ヒドロキシ-N α -メチル-2-(2-フタルイミドエチル)グリシ
ンアミド (化合物番号 3-182)

実施例 9 1 で得た (±) -N-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスル
ホンニル]-N-メチル-2-(2-フタルイミドエチル)グリシンを用いて実施例
2 と同様にヒドロキシアミド化を行い、標記の化合物を白色粉末として得た (収率
93%)。

融点: 100-101℃

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl₃) δ ppm:

9.38 (1H, br.s), 7.87-7.72 (4H, m), 7.64-7.58 (2H, m),

7.23 (1H, br.s), 7.16-7.03 (4H, m), 6.82 (2H, d, J=8Hz),

4.33 (1H, dd, J=10Hz, 5Hz), 3.70-3.60 (1H, m), 3.52-3.41 (1H, m),

3.92 (3H, s), 2.40-2.26 (1H, m), 1.65-1.58 (1H, m)。

実施例 9 3. (±) -2-[2-(6-クロロピリミジン-2, 4-ジオン-3-
イル)エチル]-N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホンニル)グリシ
ン

1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチルチエノ[3, 2-d]ピリミジン
-2, 4-ジオンの代わりに、6-クロロ-1-(2-トリメチルシリル)エトキ
シメチルピリミジン-2, 4-ジオンを用いて、実施例 41-(3)と同様に反応
を行い、次いで、得られたアリルエステル体を用いて実施例 41-(4)と同様に
脱保護反応及びエステル加水分解反応を行い、標記の化合物を白色粉末として得た
(合計収率 70%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

12.41 (1H, br.s), 7.78 (2H, d, J=7Hz), 7.47 (2H, m), 7.26 (1H, m),

7.12 (4H, m), 5.89 (1H, s), 4.47 (1H, dd, J=9Hz, 5Hz),

3.70 (2H, br.t, J=6Hz), 2.82 (3H, s), 2.08 (1H, m), 1.76 (1H, m)。

実施例 94. (±) - 2 - [2 - (6 - クロロピリミジン - 2 , 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - ヒドロキシ - N α - メチル - N α - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド (例示化合物番号 5 - 84)

実施例 93 で得た (±) - 2 - [2 - (6 - クロロピリミジン - 2 , 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - メチル - N - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンを用いて、実施例 2 と同様にヒドロキシアミド化反応を行い、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 68%)。

融点 : 144 - 145℃ (分解)

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

12.46 (1H, br.s), 10.73 (1H, s), 8.93 (1H, s),
7.77 (2H, dd, J=9Hz, 2Hz), 7.46 (2H, m), 7.26 (1H, t, J=8Hz),
7.13 (2H, d, J=8Hz), 7.09 (2H, d, J=9Hz), 5.87 (1H, s),
4.28 (1H, dd, J=9Hz, 7Hz), 3.57 (2H, m), 2.91 (3H, s), 1.81 (1H, m),
1.73 (1H, m)。

実施例 95. (±) - N - メチル - N - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) - 2 - [2 - (6 - トリフルオロメチルピリミジン - 2 , 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] グリシン

1 - (2 - トリメチルシリル) エトキシメチルチエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオンの代わりに、6 - トリフルオロメチル - 1 - (2 - トリメチルシリル) エトキシメチルピリミジン - 2 , 4 - ジオンを用いて、実施例 41 - (3) と同様に反応を行い、次いで、得られたアリルエステル体を用いて実施例 41 - (4) と同様に脱保護反応及びエステル加水分解反応を行い、標記の化合物を白色粉末として得た (合計収率 71%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

7.82-7.77 (2H, m), 7.43-7.36 (2H, m), 7.24-7.18 (1H, m),
7.08-6.98 (4H, m), 6.02 (1H, s), 4.71 (1H, dd, J=11Hz, 6Hz),
4.04-3.88 (2H, m), 2.93 (3H, s), 2.32-2.19 (1H, m), 2.06-1.91 (1H, m)。

実施例 96. (±) -N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-[2-(6-トリフルオロメチルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシンアミド (例示化合物番号 5-88)

実施例 95 で得た (±) -N-メチル-N-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-[2-(6-トリフルオロメチルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシンを用いて、実施例 2 と同様にヒドロキシアミド化反応を行い、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 95%)。

融点: 179-180°C (分解)

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

12.45 (1H, br.s), 10.75 (1H, br.s), 8.95 (1H, br.s), 7.81-7.76 (2H, m),

7.48-7.43 (2H, m), 7.28-7.24 (1H, m), 7.15-7.05 (4H, m),

6.21 (1H, s), 4.28 (1H, dd, J=9Hz, 7Hz), 3.70-3.56 (2H, m),

2.91 (3H, s), 1.88-1.72 (2H, m)。

実施例 97. 2 (R) - [2-(6-クロロピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] -N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド (例示化合物番号 5-84)

D-ホモセリンを出発原料として実施例 93 および 94 に準じて反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た。このものの¹H-核磁気共鳴スペクトルはラセミ体である実施例 94 の化合物のそれと一致した。

HPLC 分析: 保持時間 8.9 分

<測定条件>

カラム; CHIRALCEL OD-RH (ダイセル化学工業 (株) 製、

内径: 0.46 cm、長さ: 15 cm、粒径: 5 μ m)

移動相; アセトニトリル: 0.2% (v/v) トリエチルアミン-リン

酸緩衝液 (pH 2.2) = 55:45

流速; 0.5 ml/分

温度 ; 20℃

検出 ; UV 254 nm。

実施例 98. 2 (S) - [2 - (6 - クロロピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - ヒドロキシ - N α - メチル - N α - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド (例示化合物番号 5 - 84)

L - ホモセリンを出発原料として実施例 97 と同様に反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た。このものの¹H - 核磁気共鳴スペクトルはラセミ体である実施例 94 の化合物のそれと一致した。

HPLC 分析 : 保持時間 12.1 分

<測定条件>

実施例 97 と同じ。

実施例 99. N - ヒドロキシ - N α - メチル - N α - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) - 2 (R) - [2 - (6 - トリフルオロメチルピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] グリシンアミド (例示化合物番号 5 - 88)

D - ホモセリンを出発原料として実施例 95 および 96 に準じて反応を行ない、標記の化合物を白色非結晶性固体として得た。このものの¹H - 核磁気共鳴スペクトルはラセミ体である実施例 96 の化合物のそれと一致した。

HPLC 分析 : 保持時間 10.3 分

<測定条件>

実施例 97 と同じ。

実施例 100. N - ヒドロキシ - N α - メチル - N α - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) - 2 (S) - [2 - (6 - トリフルオロメチルピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] グリシンアミド (例示化合物番号 5 - 88)

L - ホモセリンを出発原料として実施例 99 と同様に反応を行ない、標記の化合物を白色非結晶性固体として得た。このものの¹H - 核磁気共鳴スペクトルはラセミ

体である実施例 96 の化合物のそれと一致した。

HPLC 分析：保持時間 13.2 分

<測定条件>

実施例 97 と同じ。

実施例 1 ~ 100 に記したいずれかの方法を適宜選択して同様の反応を行ない、
実施例 101 ~ 145 の化合物を合成した。

実施例 101. (±) -N-ヒドロキシ-N α -(4-フェノキシベンゼンスル
ホニル) -N α -プロパルギル-2-[2-(ピリミジン-2, 4-ジオン-3-
イル) エチル] グリシンアミド (例示化合物番号 5-30)

実施例 14 及び 28 に準じて標記化合物を合成した。

白色非晶性固体

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

11.14 (1H, s), 10.69 (1H, s), 9.07 (1H, s), 7.82 (2H, d, J=9Hz),

7.51-7.37 (3H, m), 7.25 (1H, t, J=8Hz), 7.14 (2H, d, J=9Hz),

7.06 (2H, d, J=9Hz), 5.55 (1H, d, J=7Hz), 4.45-4.40 (1H, m),

4.29-4.11 (2H, m), 3.71-3.53 (2H, m), 3.08 (1H, s), 2.10-1.93 (1H, m),

1.81-1.69 (1H, m)。

実施例 102. (±) -N-ヒドロキシ-N α -メチル-2-[2-(2, 3-
ナフタレンジカルボキシイミド) エチル] -N α -(4-フェノキシベンゼンスル
ホニル) グリシンアミド (例示化合物番号 5-1)

実施例 2 に準じて標記化合物を合成した。

白色粉末

融点: 192-194°C

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

10.76 (1H, t, J=1Hz), 8.97 (1H, t, J=2Hz), 8.50 (2H, s),

8.29-8.25 (2H, m), 7.80-7.77 (4H, m), 7.48-7.43 (2H, m),
 7.25 (1H, t, J=7Hz), 7.18-7.03 (4H, m), 4.33 (1H, t, J=7Hz),
 3.57-3.45 (2H, m), 2.91 (3H, s), 2.07-1.98 (1H, m), 1.94-1.78 (1H, m)。

実施例 103. (±) -N-ヒドロキシ-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホニル) -N α -プロパルギル-2-[2-(プテリジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシンアミド (例示化合物番号 5-22)

実施例 28 及び 54 に準じて標記化合物を合成した。

微黄色粉末

融点: 101-104°C (分解)

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

12.22 (1H, br.s), 10.76 (1H, d, J=2Hz), 9.08 (1H, t, J=2Hz),
 8.67 (1H, d, J=2Hz), 8.55 (1H, d, J=2Hz), 7.91-7.83 (2H, m),
 7.48-7.44 (2H, m), 7.27-7.24 (1H, m), 7.17-7.06 (4H, m),
 4.49 (1H, dd, J=19Hz, 2Hz), 4.32-4.20 (2H, m), 3.87-3.74 (2H, m),
 3.09 (1H, t, J=2Hz), 2.14-2.05 (1H, m), 1.99-1.89 (1H, m)。

実施例 104. (±) -2-[2-(5, 6-ジメチルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] -N-ヒドロキシ-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホニル) -N α -プロパルギルグリシンアミド (例示化合物番号 4-89)

実施例 18 及び 28 に準じて標記化合物を合成した。

白色粉末

融点: 180~181°C (分解)

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆)

δ ppm:

8.82-8.77 (1H, br.s), 7.77 (2H, d, J=9Hz), 7.40 (2H, t, J=9Hz),
 7.22 (1H, t, J=8Hz), 7.17 (2H, d, J=9Hz), 6.95 (2H, d, J=9Hz),
 5.54 (1H, d, J=8Hz), 4.35-4.32 (1H, m), 4.29-4.22 (2H, m),

3.83-3.75 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.08-1.70 (2H, m)。

実施例 105. (±) -N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2-[2-(6-フェニルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシンアミド (例示化合物番号 5-90)

実施例 2 及び 64 に準じて標記化合物を合成した。

白色粉末

融点: 179-181°C (分解)

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

11.44 (1H, br.s), 10.75 (1H, br.s), 8.96 (1H, br.s), 7.81-7.72 (4H, m),

7.57-7.42 (5H, m), 7.62-7.22 (1H, m), 7.14-7.06 (4H, m),

5.95 (1H, d, J=2Hz), 4.32 (1H, dd, J=9Hz, 7Hz), 3.70-3.59 (2H, m),

2.94 (3H, s), 1.92-1.72 (2H, m)。

実施例 106. (±) -2-[2-(6-エチルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] -N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド (例示化合物番号 5-86)

実施例 2 及び 64 に準じて標記化合物を合成した。

白色粉末

融点: 177~179°C (分解)

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

11.13 (1H, s), 10.73 (1H, s), 8.95 (1H, s), 7.77 (2H, dt, J=9Hz, 3Hz),

7.45 (2H, t, J=8Hz), 7.25 (1H, t, J=8Hz), 7.14-7.08 (4H, m),

5.45 (1H, s), 4.27 (1H, dd, J=9Hz, 7Hz), 3.63-3.47 (2H, m),

2.92 (3H, s), 2.32 (2H, q, J=7Hz), 1.85-1.76 (1H, m),

1.74-1.64 (1H, m), 1.10 (3H, t, J=7Hz)。

実施例 107. (±) -N α -[4-(3-クロロフェノキシ)ベンゼンスルホ

ニル] -N-ヒドロキシ-N α -メチル-2-(2-フタルイミドエチル)グリシ
ンアミド (例示化合物番号 3-183)

実施例 2 に準じて標記化合物を合成した。

白色粉末

融点: 81-84℃

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:
9.41 (1H, br.s), 7.85-7.81 (2H, m), 7.76-7.72 (2H, m), 7.66-7.63 (2H, m),
7.37-7.21 (2H, m), 7.10 (1H, t, J=2Hz), 6.98-6.96 (1H, m),
6.90-6.86 (2H, m), 4.34 (1H, dd, J=9Hz, 5Hz), 3.68-3.62 (1H, m),
3.50-3.42 (1H, m), 2.94 (3H, s), 2.38-2.29 (1H, m), 1.62-1.54 (1H, m)。

実施例 108. (±)-2-[2-(5-フルオロピリミジン-2, 4-ジオン
-3-イル)エチル]-N-ヒドロキシ-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホ
ニル)-N α -プロパルギルグリシンアミド (例示化合物番号 5-32)

実施例 28 及び 40 に準じて標記化合物を合成した。

淡褐色非晶性固体

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:
11.11 (1H, s), 10.75 (1H, s), 9.08 (1H, s), 7.88-7.79 (3H, m),
7.47 (2H, dd, J=9Hz, 7Hz), 7.26 (1H, t, J=7Hz), 7.15 (2H, d, J=9Hz),
7.08 (2H, d, J=9Hz), 4.50-4.42 (1H, m), 4.24-4.18 (2H, m),
3.76-3.61 (2H, m), 3.20 (1H, s), 2.09-2.00 (1H, m), 1.85-1.76 (1H, m)。

実施例 109. (±)-N-ヒドロキシ-N α -(4-フェノキシベンゼンスル
ホニル)-N α -プロパルギル-2-[2-(5-トリフルオロメチルピリミジン
-2, 4-ジオン-3-イル)エチル]グリシンアミド (例示化合物番号 5-38)

実施例 28 及び 66 に準じて標記化合物を合成した。

淡褐色粉末

融点: 170-171℃ (分解)

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

11.07 (1H, s), 10.66 (1H, s), 9.11 (1H, s), 7.88-7.77 (3H, m),
7.44 (2H, dd, J=9Hz, 7Hz), 7.27 (1H, t, J=7Hz), 7.16 (2H, d, J=9Hz),
7.08 (2H, d, J=9Hz), 4.49-4.40 (1H, m), 4.22-4.13 (2H, m),
3.77-3.62 (2H, m), 3.18 (1H, s), 2.09-1.91 (1H, m), 1.88-1.77 (1H, m)。

実施例 110. (±)-2-[2-(1,1-ジオキソ-1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン-2-イル)エチル]-N-ヒドロキシ-Nα-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-Nα-プロパルギルグリシンアミド (例示化合物番号 2-89)

実施例 28 及び 62 に準じて標記化合物を合成した。

黄色非晶性固体

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

9.31 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=7Hz), 7.94-7.81 (3H, m),
7.76 (2H, d, J=9Hz), 7.70-7.65 (1H, m), 7.49-7.46 (1H, m),
7.41 (2H, t, J=8Hz), 7.23 (1H, t, J=7Hz), 7.08 (2H, d, J=8Hz),
6.75 (2H, d, J=8Hz), 4.44-4.36 (2H, m), 4.40-4.10 (1H, m),
3.74-3.59 (2H, m), 2.60-2.51 (1H, m), 2.10-1.99 (1H, m)。

実施例 111. (±)-Nα-[4-(3-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-N-ヒドロキシ-Nα-メチル-2-(2-フタルイミドエチル)グリシンアミド (例示化合物番号 3-184)

実施例 2 に準じて標記化合物を合成した。

微黄色非晶性固体

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

9.42 (1H, br.s), 7.84-7.61 (6H, m), 7.42-7.34 (2H, m), 6.97-6.80 (4H, m),
4.33 (1H, dd, J=9Hz, 5Hz), 3.68-3.62 (1H, m), 3.50-3.42 (1H, m),
2.94 (3H, s), 2.38-2.29 (1H, m), 1.63-1.54 (1H, m)。

実施例 112. (±) -N-ヒドロキシ-N α -メチル-2-[2-(5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン-3-イル)エチル]-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホニル)グリシンアミド (例示化合物番号 5-92)

実施例 2 に準じて標記化合物を合成した。

白色粉末

融点: 142-144°C (分解)

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

12.17 (1H, s), 10.76 (1H, s), 9.40 (1H, s), 7.78 (2H, d, J=7Hz),
7.44 (2H, t, J=8Hz), 7.25 (1H, t, J=7Hz), 7.13-7.07 (4H, m),
6.69 (1H, s), 4.33-4.29 (1H, m), 3.68-3.56 (2H, m), 2.94 (3H, s),
2.34 (3H, s), 1.85-1.71 (2H, m)。

実施例 113. (±) -N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-[2-(ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオン-3-イル)エチル]グリシンアミド (例示化合物番号 5-93)

実施例 2 及び 6 に準じて標記化合物を合成した。

白色粉末

融点: 125-126°C (分解)

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

11.99 (1H, br.s), 10.76 (1H, br.s), 8.95 (1H, t, J=2Hz),
8.62 (1H, dd, J=5Hz, 2Hz), 8.29 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz),
7.80-7.77 (2H, m), 7.47-7.42 (2H, m), 7.29-7.23 (2H, m),
7.14-7.07 (4H, m), 4.32 (1H, dd, J=9Hz, 7Hz), 3.79-3.67 (2H, m),
2.95 (3H, s), 1.90-1.81 (2H, m)。

実施例 114. (±) -N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α -(4-フェノキ

シベンゼンスルホニル) - 2 - [2 - (チエノ [3, 4 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] グリシンアミド (例示化合物番号 5 - 9 4)

実施例 2 に準じて標記化合物を合成した。

白色粉末

融点: 135 - 137 °C (分解)

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, DMSO - d₆) δ ppm:

11.98 (1H, s), 10.70 (1H, s), 9.35 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=3Hz),

7.80 (2H, d, J=9Hz), 7.44 (2H, t, J=8Hz), 7.26 (1H, t, J=8Hz),

7.14-6.98 (4H, m), 6.89 (1H, d, J=3Hz), 4.20-4.11 (1H, m),

3.66-3.50 (2H, m), 2.92 (3H, s), 2.00-1.93 (1H, m), 1.90-1.75 (1H, m)。

実施例 115. (±) - N - ヒドロキシ - N α - メチル - 2 - [2 - (7 - メチルチエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N α - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド (例示化合物番号 5 - 9 5)

実施例 2 及び 42 に準じて標記化合物を合成した。

白色粉末

融点: 170 - 171 °C (分解)

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, DMSO - d₆) δ ppm:

12.10 (1H, s), 10.69 (1H, s), 9.21 (1H, s), 7.80 (2H, dt, J=9Hz),

7.43 (2H, t, J=8Hz), 7.26 (1H, t, J=8Hz), 7.16-7.00 (5H, m),

4.21-4.08 (1H, m), 3.60-3.43 (2H, m), 2.91 (3H, s), 2.40 (3H, s),

1.98-1.65 (2H, m)。

実施例 116. (±) - 2 - [2 - (5 - フルオロ - 6 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - ヒドロキシ - N α - メチル - N α - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド (例示化合物番号 5 - 9 6)

実施例 2 及び 18 に準じて標記化合物を合成した。

白色粉末

融点：196-198℃（分解）

¹H-核磁気共鳴スペクトル（400MHz, DMSO-d₆） δ ppm:

11.16 (1H, s), 10.73 (1H, s), 8.94 (1H, s), 7.77 (2H, dt, J=9Hz, 2Hz),
7.46 (2H, t, J=8Hz), 7.26 (1H, t, J=7Hz), 7.14 (2H, d, J=8Hz),
7.10 (2H, dt, J=9Hz, 2Hz), 4.28 (1H, dd, J=9Hz, 7Hz),
3.62-3.55 (2H, m), 2.91 (3H, s), 2.08 (3H, d, J=3Hz), 1.87-1.68 (2H, m)。

実施例117. (±)-N-ヒドロキシ-Nα-メチル-2-[2-(1-メチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン-3-イル)エチル]-Nα-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)グリシンアミド (例示化合物番号5-97)

実施例2及び4に準じて標記化合物を合成した。

白色非晶性固体

¹H-核磁気共鳴スペクトル（400MHz, DMSO-d₆） δ ppm:

10.70 (1H, s), 8.98 (1H, s), 7.77 (2H, d, J=9Hz), 7.47 (2H, t, J=8Hz),
7.26 (1H, t, J=8Hz), 7.16 (2H, d, J=8Hz), 7.10 (2H, d, J=9Hz),
4.22 (1H, t, J=8Hz), 3.92 (2H, s), 3.25-3.14 (2H, m), 2.87 (3H, s),
2.84 (3H, s), 1.91-1.80 (1H, m), 1.71-1.62 (1H, m)。

実施例118. (±)-N-ヒドロキシ-2-[2-(イミダゾリジン-2, 4-ジオン-3-イル)エチル]-Nα-メチル-Nα-(4-フェノキシベンゼンスルホニル)グリシンアミド (例示化合物番号5-50)

実施例2及び4に準じて標記化合物を合成した。

白色粉末

融点：146-147℃

¹H-核磁気共鳴スペクトル（400MHz, DMSO-d₆） δ ppm:

10.71 (1H, s), 8.97 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.77 (2H, dt, J=9Hz, 3Hz),
7.47 (2H, t, J=8Hz), 7.26 (1H, t, J=7Hz), 7.15 (2H, d, J=8Hz),

7.10 (2H, dt, J=8Hz, 3Hz), 4.24 (1H, t, J=8Hz), 3.88 (2H, s),
3.24-3.11 (2H, m), 2.87 (3H, s), 1.89-1.80 (1H, m), 1.75-1.64 (1H, m)。

実施例 119. (±) -N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-[2-(1,5,5-トリメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン-3-イル)エチル]グリシンアミド (例示化合物番号 5-54)

実施例 2 及び 4 に準じて標記化合物を合成した。

白色粉末

融点: 155-156℃

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

10.72 (1H, s), 8.97 (1H, br.s), 7.77 (2H, dt, J=9Hz, 3Hz),
7.47 (2H, t, J=7Hz), 7.26 (1H, t, J=7Hz), 7.16 (2H, d, J=7Hz),
7.10 (2H, dt, J=9Hz, 3Hz), 4.24 (1H, t, J=8Hz), 3.28-3.15 (2H, m),
2.86 (3H, s), 2.78 (3H, s), 1.92-1.83 (1H, m), 1.74-1.65 (1H, m)。

実施例 120. (±) -N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α -[4-(ピリジン-4-イル)オキシベンゼンスルホニル]-2-[2-(チエノ[3,2-d]ピリミジン-2,4-ジオン-3-イル)エチル]グリシンアミド (例示化合物番号 5-98)

実施例 2、20 及び 42 に準じて標記化合物を合成した。

白色粉末

融点: 167-168℃ (分解)

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

11.90 (1H, br.s), 10.74 (1H, br.s), 8.97 (1H, br.s), 8.50 (2H, d, J=6Hz),
8.07 (1H, d, J=5Hz), 7.89-7.86 (2H, m), 7.35-7.32 (2H, m),
7.05 (2H, dd, J=5Hz, 1Hz), 6.93 (1H, d, J=5Hz),
4.30 (1H, dd, J=9Hz, 6Hz), 3.75-3.58 (2H, m), 3.00 (3H, s),
1.93-1.73 (2H, m)。

実施例 121. (±) - 2 - [2 - (6 - クロロ - 1 - メチルピリミジン - 2 , 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - ヒドロキシ - N α - メチル - N α - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド (例示化合物番号 7 - 212)

実施例 2 及び 46 に準じて標記化合物を合成した。

白色粉末

融点 : 90 - 93 °C

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

10.74 (1H, br.s), 8.95 (1H, br.s), 7.80-7.75 (2H, m), 7.48-7.44 (2H, m),

7.28-7.24 (1H, m), 7.15-7.06 (4H, m), 6.07 (1H, s),

4.27 (1H, dd, J=9Hz, 7Hz), 3.70-3.55 (2H, m), 3.42 (3H, s),

2.91 (3H, s), 1.86-1.68 (2H, m)。

実施例 122. (±) - 2 - [2 - (6 - クロロ - 1 - メチルピリミジン - 2 , 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - メチル - N - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) グリシン (例示化合物番号 7 - 222)

実施例 2 及び 45 に準じて標記化合物を合成した。

白色粉末

融点 : 115 - 117 °C

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm :

7.78-7.74 (2H, m), 7.42-7.37 (2H, m), 7.23-7.19 (1H, m),

7.06-6.99 (4H, m), 5.93 (1H, s), 4.74 (1H, dd, J=10Hz, 6Hz),

4.02-3.89 (2H, m), 3.55 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.28-2.20 (1H, m),

2.05-1.94 (1H, m)。

実施例 123. (±) - N α - [4 - (4 - クロロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - 2 - [2 - (6 - クロロピリミジン - 2 , 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - ヒドロキシ - N α - メチルグリシンアミド (例示化合物番号 7 - 181)

実施例 2 及び 9 4 に準じて標記化合物を合成した。

白色粉末

融点：171-173℃ (分解)

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

12.38 (1H, br.s), 10.72 (1H, s), 7.78 (2H, dt, J=9Hz, 3Hz),
7.50 (2H, dt, J=9Hz, 4Hz), 7.17 (2H, dt, J=9Hz, 4Hz),
7.14-7.12 (2H, m), 5.90 (1H, s), 4.27 (1H, dd, J=9Hz, 6Hz),
3.63-3.51 (2H, m), 2.91 (3H, s), 1.86-1.75 (1H, m), 1.75-1.69 (1H, m)。

実施例 1 2 4. (±) - 2 - [2 - (6 - クロロピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - Nα - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - N - ヒドロキシ - Nα - メチルグリシンアミド (例示化合物番号 7 - 1 8 2)

実施例 2 及び 9 4 に準じて標記化合物を合成した。

白色粉末

融点：190-191℃ (分解)

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

12.38 (1H, s), 10.72 (1H, s), 7.76 (2H, dt, J=9Hz, 3Hz),
7.32-7.26 (2H, m), 7.23-7.18 (2H, m), 7.08 (2H, dt, J=9Hz, 3Hz),
5.89 (1H, s), 4.27 (1H, dd, J=9Hz, 7Hz), 3.63-3.54 (2H, m),
2.90 (3H, s), 1.86-1.79 (1H, m), 1.77-1.67 (1H, m)。

実施例 1 2 5. (±) - Nα - [4 - (4 - クロロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - N - ヒドロキシ - Nα - メチル - 2 - [2 - (6 - トリフルオロメチルピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] グリシンアミド (例示化合物番号 8 - 1 8 1)

実施例 2 及び 9 6 に準じて標記化合物を合成した。

白色粉末

融点：173-174℃ (分解)

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm :
12.40 (1H, br.s), 10.74 (1H, br.s), 8.94 (1H, br.s), 7.80-7.77 (2H, m),
7.51-7.47 (2H, m), 7.19-7.11 (4H, m), 6.20 (1H, s),
4.28 (1H, dd, J=8Hz, 7Hz), 3.67-3.56 (2H, m), 2.92 (3H, s),
1.88-1.71 (2H, m)。

実施例 126. (±)-N α -[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-N-ヒドロキシ-N α -メチル-2-[2-(6-トリフルオロメチルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル)エチル]グリシンアミド (例示化合物番号 8-182)

実施例 2 及び 96 に準じて標記化合物を合成した。

白色粉末

融点 : 163-164°C (分解)

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm :
12.40 (1H, br.s), 10.74 (1H, br.s), 8.95 (1H, br.s), 7.79-7.75 (2H, m),
7.33-7.26 (2H, m), 7.24-7.17 (2H, m), 7.11-7.05 (2H, m), 6.21 (1H, s),
4.28 (1H, dd, J=9Hz, 7Hz), 3.70-3.57 (2H, m), 2.90 (3H, s),
1.88-1.71 (2H, m)。

実施例 127. (±)-N α -[4-(3-クロロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-N-ヒドロキシ-N α -メチル-2-[2-(6-トリフルオロメチルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル)エチル]グリシンアミド (例示化合物番号 8-194)

実施例 2 及び 96 に準じて標記化合物を合成した。

白色粉末

融点 : 168-169°C (分解)

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm :
12.41 (1H, br.s), 10.74 (1H, br.s), 8.96 (1H, br.s), 7.82-7.79 (2H, m),

7.47 (1H, t, J=8Hz), 7.31 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 7.24 (1H, t, J=2Hz),
 7.18-7.07 (3H, m), 6.21 (1H, s), 4.28 (1H, dd, J=8Hz, 6Hz),
 3.67-3.55 (2H, m), 2.93 (3H, s), 1.88-1.72 (2H, m)。

実施例 128. (±) -N α - [4 - (3-クロロフェノキシ) ベンゼンスルホ
 ニル] -2- [2 - (6-クロロピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル]
 -N-ヒドロキシ-N α -メチルグリシンアミド (例示化合物番号 7-194)

実施例 2 及び 94 に準じて標記化合物を合成した。

白色粉末

融点: 168-170°C (分解)

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

12.41-12.35 (1H, br.s), 10.73 (1H, s), 8.95 (1H, s),
 7.79 (2H, dt, J=9Hz, 3Hz), 7.47 (1H, t, J=8Hz),
 7.31 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 7.25 (1H, t, J=2Hz),
 7.16 (2H, dt, J=9Hz, 3Hz), 7.11 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz),
 5.89 (1H, s), 4.26 (1H, dd, J=9Hz, 7Hz), 3.66-3.50 (2H, m),
 2.92 (3H, s), 1.86-1.68 (2H, m)。

実施例 129. (±) -2- [2 - (6-クロロピリミジン-2, 4-ジオン-
 3-イル) エチル] -N α -エチル-N-ヒドロキシ-N α - (4-フェノキシベ
 ンゼンスルホニル) グリシンアミド (例示化合物番号 7-42)

実施例 78 及び 94 に準じて標記化合物を合成した。

淡桃色非晶性固体

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

12.38 (1H, br.s), 10.67 (1H, s), 8.98 (1H, s), 7.81 (2H, d, J=9Hz),
 7.46 (2H, t, J=8Hz), 7.26 (1H, t, J=7Hz), 7.14 (2H, d, J=8Hz),
 7.08 (2H, d, J=9Hz), 5.88 (1H, s), 4.21 (1H, t, J=8Hz),
 3.69-3.61 (1H, m), 3.59-3.52 (2H, m), 3.24 (1H, dq, J=15Hz, 7Hz),

1.90-1.82 (1H, m), 1.77-1.68 (1H, m), 1.20 (3H, t, J=7Hz)。

実施例 130. (±) - 2 - [2 - (6 - クロロピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N α - [4 - (3 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] - N - ヒドロキシ - N α - メチルグリシンアミド (例示化合物番号 7 - 196)

実施例 2 及び 94 に準じて標記化合物を合成した。

淡黄色粉末

融点 : 147 - 148 °C

¹H - 核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm :

12.40-12.36 (1H, br.s), 10.74 (1H, s), 8.94 (1H, s),
7.78 (2H, d, J=9Hz), 7.51-7.45 (1H, m), 7.16 (2H, d, J=9Hz),
7.11-7.01 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=8Hz), 5.76 (1H, s),
4.25 (1H, t, J=8Hz), 3.68-3.43 (2H, m), 2.93 (3H, s),
1.87-1.65 (2H, m)。

実施例 131. (±) - 2 - [2 - (6 - クロロピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - ヒドロキシ - N α - メチル - N α - [4 - (ピリジン - 4 - イル) オキシベンゼンスルホニル] グリシンアミド (例示化合物番号 7 - 26)

実施例 2、20 及び 94 に準じて標記化合物を合成した。

微褐色粉末

融点 : 163 - 165 °C (分解)

¹H - 核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm :

12.43 (1H, br.s), 10.72 (1H, s), 8.96 (1H, s), 8.52 (2H, br.s),
7.86 (2H, d, J=9Hz), 7.34 (2H, d, J=9Hz), 7.06 (2H, d, J=5Hz),
5.89 (1H, s), 4.26 (1H, dd, J=9Hz, 6Hz), 3.62-3.50 (2H, m),
2.96 (3H, s), 1.87-1.70 (2H, m)。

実施例 132. (±) - N α - [4 - (3 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスル

ホニル] -N-ヒドロキシ-N α -メチル-2-[2-(6-トリフルオロメチル
ピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシンアミド (例示化合物番
号 8-196)

実施例 2 及び 96 に準じて標記化合物を合成した。

白色粉末

融点: 168-169°C (分解)

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

12.41 (1H, br.s), 10.74 (1H, br.s), 8.96 (1H, br.s), 7.82-7.79 (2H, m),

7.47 (1H, dd, J=15Hz, 8Hz), 7.19-7.16 (2H, m), 7.15-7.03 (2H, m),

6.97 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz), 6.21 (1H, s), 4.28 (1H, dd, J=9Hz, 7Hz),

3.68-3.51 (2H, m), 2.93 (3H, s), 1.91-1.71 (2H, m)。

実施例 133. (±) -N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α -[4-(ピリジ
ン4-イル) オキシベンゼンスルホニル] -2-[2-(6-トリフルオロメチル
ピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシンアミド (例示化合物番
号 8-26)

実施例 2、20 及び 96 に準じて標記化合物を合成した。

白色粉末

融点: 116-118°C (分解)

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

10.77 (1H, br.s), 8.97 (1H, br.s), 8.52-8.50 (2H, m), 7.87-7.83 (2H, m),

7.34-7.32 (2H, m), 7.06-7.04 (2H, m), 5.99 (1H, s),

4.25 (1H, dd, J=9Hz, 7Hz), 3.64-3.51 (2H, m), 2.98 (3H, s),

1.87-1.68 (2H, m)。

実施例 134. (±) -2-[2-(6-クロロピリミジン-2, 4-ジオン-
3-イル) エチル] -N-ヒドロキシ-N α -プロピル-N α -(4-フェノキシ
ベンゼンスルホニル) グリシンアミド (例示化合物番号 7-58)

実施例 80 及び 94 に準じて標記化合物を合成した。

淡桃色非晶性固体

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm :
 12.38 (1H, br.s), 10.65 (1H, s), 8.98 (1H, s), 7.81 (2H, d, $J=9\text{Hz}$),
 7.46 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.15 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=7\text{Hz}$),
 7.08 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 5.88 (1H, s), 4.19 (1H, t, $J=8\text{Hz}$),
 3.65-3.54 (2H, m), 3.41 (1H, dt, $J=16\text{Hz}$, 8Hz),
 3.08 (1H, dt, $J=16\text{Hz}$, 8Hz), 1.90-1.82 (1H, m),
 1.74-1.60 (3H, m), 0.78 (3H, t, $J=7\text{Hz}$).

実施例 135. (±) -N α -エチル-N-ヒドロキシ-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-2-[2-(6-トリフルオロメチルピリミジン-2,4-ジオン-3-イル)エチル]グリシンアミド (例示化合物番号 8-42)

実施例 78 及び 96 に準じて標記化合物を合成した。

桃色非晶性固体

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm :
 12.39 (1H, br.s), 10.69 (1H, br.s), 8.99 (1H, br.s), 7.83-7.78 (2H, m),
 7.48-7.43 (2H, m), 7.27-7.23 (1H, m), 7.15-7.05 (4H, m), 6.20 (1H, s),
 4.23 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.74-3.53 (3H, m), 3.40-3.32 (1H, m),
 1.94-1.72 (2H, m), 1.20 (3H, t, $J=7\text{Hz}$).

実施例 136. (±) -N-ヒドロキシ-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホニル)-N α -プロピル-2-[2-(6-トリフルオロメチルピリミジン-2,4-ジオン-3-イル)エチル]グリシンアミド (例示化合物番号 8-58)

実施例 80 及び 96 に準じて標記化合物を合成した。

桃色非晶性固体

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm :
 12.39 (1H, br.s), 10.66 (1H, br.s), 8.98 (1H, br.s), 7.84-7.78 (2H, m),

7.48-7.43 (2H, m), 7.27-7.24 (1H, m), 7.15-7.05 (4H, m), 6.20 (1H, s),
 4.21 (1H, t, J=8Hz), 3.72-3.56 (2H, m), 3.47-3.33 (1H, m),
 3.15-3.05 (1H, m), 1.94-1.85 (1H, m), 1.80-1.61 (3H, m),
 0.78 (3H, t, J=7Hz)。

実施例 137. (±) -N-ヒドロキシ-N α -メチル-2-[2-(1-メチル-6-トリフルオロメチルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] -N α -(4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド (例示化合物番号 8-212)

実施例 2 及び 46 に準じて標記化合物を合成した。

白色非晶性固体

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:

9.36 (1H, br.s), 7.73 (2H, d, J=9Hz), 7.44-7.38 (2H, m),
 7.30-7.21 (1H, m), 7.09-6.99 (4H, m), 6.66 (1H, br.s),
 6.23 (1H, s), 4.39 (1H, t, J=7Hz), 3.86-3.67 (2H, m),
 3.50 (3H, s), 2.93 (3H, s), 2.33-2.24 (1H, m), 1.83-1.73 (1H, m)。

実施例 138. (±) -2-[2-(5-クロロピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] -N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド (例示化合物番号 5-35)

実施例 2 及び 40 に準じて標記化合物を合成した。

桃色非晶性固体

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

11.56 (1H, br.d, J=6Hz), 10.73 (1H, br.s), 8.95 (1H, br.s),
 7.90 (1H, d, J=5Hz), 7.79-7.76 (2H, m), 7.48-7.43 (2H, m),
 7.25 (1H, t, J=7Hz), 7.15-7.07 (4H, m), 4.28 (1H, dd, J=9Hz, 7Hz),
 3.70-3.57 (2H, m), 2.91 (3H, s), 1.87-1.69 (2H, m)。

実施例 139. N α -[4-(3-クロロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-N-ヒドロキシ-N α -メチル-2(R)-[2-(キナゾリン-2,4-ジオン-3-イル)エチル]グリシンアミド (例示化合物番号 1-182)

実施例 2、6 及び 72 に準じて標記化合物を合成した。

白色粉末

融点: 137-140°C (分解)

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

11.4b (1H, br.s), 10.76 (1H, br.s), 8.95 (1H, br.s), 7.93-7.91 (1H, m),

7.82-7.79 (2H, m), 7.67-7.63 (1H, m), 7.48-7.43 (1H, m),

7.31-7.06 (7H, m), 4.32 (1H, dd, J=9Hz, 6Hz), 3.82-3.67 (2H, m),

2.97 (3H, s), 1.94-1.76 (2H, m)。

実施例 140. N α -[4-(3-クロロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-N-ヒドロキシ-N α -メチル-2(R)-[2-(チエノ[3,2-d]ピリミジン-2,4-ジオン-3-イル)エチル]グリシンアミド (例示化合物番号 5-99)

実施例 2、42 及び 72 に準じて標記化合物を合成した。

白色粉末

融点: 192-194°C (分解)

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

11.88 (1H, br.s), 10.74 (1H, t, J=2Hz), 8.94 (1H, t, J=2Hz),

8.07 (1H, d, J=5Hz), 7.81-7.79 (2H, m), 7.48-7.43 (1H, m),

7.30 (1H, d, J=8Hz), 7.24 (1H, dd, J=4Hz, 2Hz), 7.17-7.07 (3H, m),

6.92 (1H, d, J=5Hz), 4.30 (1H, dd, J=9Hz, 6Hz), 3.75-3.59 (2H, m),

2.95 (3H, s), 1.92-1.72 (2H, m)。

実施例 141. N α -[4-(3-クロロフェノキシ)ベンゼンスルホニル]-N-ヒドロキシ-N α -メチル-2(R)-[2-フタルイミドエチル]グリシン

アミド (例示化合物番号 3-183)

実施例 2 及び 7 2 に準じて標記化合物を合成した。

白色非晶性固体

¹H-核磁気共鳴スペクトル：実施例 107 の化合物と一致した。

HPLC 分析：保持時間 22.0 分

<測定条件>

カラム；CHIRALCEL OJ-R (ダイセル化学工業 (株) 製、

内径：0.46 cm、長さ：15 cm、粒径：5 μm)

移動相；アセトニトリル：0.2% (v/v) トリエチルアミン-リン

酸緩衝液 (pH 2.2) = 35 : 65

流速；0.5 ml/分

温度；40℃

検出；UV 254 nm。

実施例 142. (±)-2-(1,1-ジメチル-2-フタルイミドエチル)-
N-ヒドロキシ-Nα-メチル-Nα-(4-フェノキシベンゼンスルホニル) グ
リシンアミド (例示化合物番号 3-32)

(±)-2-(1,1-ジメチル-2-フタルイミドエチル) グリシンベンジル
エステルを出発原料として、実施例 1-(2)-b) と同様に 4-フェノキシベン
ゼンスルホニル化、次いで実施例 1-(3) と同様に N-メチル化、次いで実施例
5-(5)-a) と同様に脱ベンジル、次いで実施例 2 と同様にヒドロキシアミド
化反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た。

融点：189-190℃

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

10.79 (1H, s), 9.03 (1H, s), 7.90-7.84 (4H, m), 7.50-7.46 (2H, m),

7.29-7.25 (1H, m), 7.19-7.16 (2H, m), 7.11 (2H, dt, J=9Hz, 8Hz),

4.19 (1H, s), 3.87 (1H, d, J=14Hz), 3.51 (1H, d, J=14Hz), 3.00 (3H, s),

1.01 (3H, s), 0.94 (3H, s)。

実施例 143. (±) - N α - シクロプロピル - N - ヒドロキシ - N α - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) - 2 - (2 - フタルアミドエチル) グリシンアミド (例示化合物番号 3 - 193)

(±) - α - [N - シクロプロピル - N - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) アミノ] - γ - ブチロラクトンを出発原料として、実施例 37 - (2) と同様に開環及びアリルエステル化、次いで実施例 1 - (1) と同様にフタルイミド化、次いで実施例 1 - (4) と同様に脱アリル、次いで実施例 2 と同様にヒドロキシアミド化反応を行ない、標記の化合物を白色非晶性固体として得た。

¹H - 核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, DMSO - d₆) δ ppm :
 10.59 (1H, s), 8.97 (1H, br.s), 7.87-7.79 (4H, m), 7.47 (2H, t, J=8Hz),
 7.27 (1H, t, J=8Hz), 7.15 (2H, d, J=9Hz), 7.05 (2H, dt, J=9Hz, 3Hz),
 4.33 (1H, t, J=7Hz), 3.54-3.45 (1H, m), 3.43-3.35 (1H, m),
 2.29-2.24 (1H, m), 2.20-2.11 (1H, m), 1.93-1.83 (1H, m),
 1.11-0.99 (1H, m), 0.89-0.83 (1H, m), 0.75-0.68 (1H, m),
 0.63-0.58 (1H, m)。

実施例 144. (±) - 2 - [2 - (6 - アセチルピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - ヒドロキシ - N α - メチル - N α - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド (例示化合物番号 9 - 153)

実施例 94 に準じて標記化合物を合成した。

白色粉末

融点 : 167 - 169 °C

¹H - 核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃ - DMSO - d₆)
 δ ppm :
 9.92 (1H, br.s), 9.88 (1H, br.s), 8.31 (1H, br.s), 7.77-7.72 (2H, m),
 7.45-7.37 (2H, m), 7.25-7.19 (1H, m), 7.08-6.98 (4H, m),
 6.30 (1H, d, J=2Hz), 4.93 (1H, t, J=8Hz), 3.87-3.73 (2H, m),

2.96 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.27-2.11 (1H, m)。

実施例 145. (±) - 2 - [2 - (6 - エトキシカルボニルピリミジン - 2 , 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - ヒドロキシ - N α - メチル - N α - (4 - フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド (例示化合物番号 9 - 10)

実施例 94 に準じて標記化合物を合成した

白色粉末

融点 : 159 - 160℃

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm :

9.50 (1H, br.s), 8.99 (1H, br.s), 7.73-7.68 (2H, m), 7.45-7.38 (2H, m),

7.26-7.19 (1H, m), 7.09-6.99 (4H, m), 4.47-4.39 (3H, m),

3.87-3.71 (2H, m), 2.90 (3H, s), 2.37-2.23 (1H, m),

1.78-1.63 (1H, m), 1.39 (3H, t, 7Hz)。

[参考例]

参考例 1. N - (t - ブトキシカルボニル) ホモセリン ベンジルエステル

(±) - α - アミノ - γ - ブチロラクトン臭化水素酸塩 25. 28 g (138. 9 mmol) をジオキサン - 水 (1 : 1) 混合液 200 ml に溶解し、ジ - t - ブチルカーボナート 36. 40 g (166. 8 mmol) のジオキサン溶液 100 ml を加え、氷冷撹拌下に水酸化ナトリウム 12. 58 g (321. 1 mmol) の水溶液 100 ml を 20 分を要して滴下した。その後、氷冷下に 30 分間、室温で 3 時間撹拌し、反応液を減圧濃縮した。残渣に水 300 ml を加え、クエン酸 25 g を加えて酸性としてから酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール 200 ml に溶解し、氷冷下に水酸化ナトリウム 5. 44 g (138. 9 mmol) の水溶液 33 ml を加え、室温で一夜放置した。溶媒を減圧留去し、残渣を N, N - ジメチルホルムアミド 150 ml に溶解し、ベンジルブロミド 16. 5 ml (138. 7 mmol) を加え室温で一夜撹拌し溶媒を減圧留去した。残渣に飽和塩化アンモニウム水

溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮して標記の化合物 39.75 g を淡黄色油状物として得た (収率 93%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm :
7.41-7.31 (5H, m), 5.40 (1H, br.d, $J=8\text{Hz}$), 5.19 (2H, s),
4.58-4.48 (1H, m), 3.77-3.58 (2H, m), 3.12 (1H, br.s),
2.23-2.11 (1H, m), 1.73-1.58 (1H, m), 1.45 (9H, s)。

参考例 2. (±)-N-(α -ブトキシカルボニル) ホモセリン アリルエステル

ベンジルブロミドの代わりにアリルブロミドを用いて参考例 1 と同様に反応を行い、標記の化合物を無色油状物として得た (収率 89%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm :
5.91 (1H, ddd, $J=17\text{Hz}$, 12Hz , 6Hz), 5.40-5.25 (3H, m),
4.67 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 4.57-4.48 (1H, m), 3.79-3.63 (2H, m),
3.17 (1H, br.s), 2.24-2.12 (1H, m), 1.69-1.59 (1H, m), 1.45 (9H, s)。

参考例 3. 1-ベンジルオキシメチルピリミジン-2, 4-ジオン

ピリミジン-2, 4-ジオン 3.36 g (30.0 mmol) をジクロロメタン 90 ml に懸濁し、室温にて N, O-ビス(トリメチルシリル) アセトアミド 18.5 ml (74.8 mmol) を滴下し 2 時間攪拌した。反応液にヨウ化テトラ- n -ブチルアンモニウム 1.12 g (3.0 mmol) を加えた後、ベンジルオキシメチルクロリド 4.4 ml (31.7 mmol) を滴下し室温で 3 時間攪拌した。水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し酢酸エチルで抽出し、有機層を 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液および水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。固形の残渣にジイソプロピルエーテルを加えて洗浄した後、固体を濾取し、標記の化合物 6.00 g を白色粉末として得た (収率 86%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.50 (1H, br.s), 7.36-7.28 (6H, m), 5.74 (1H, dd, $J=7\text{Hz}$, 2Hz),
5.23 (2H, s), 4.62 (2H, s).

参考例 4. 1-ベンジルオキシメチルキナゾリン-2, 4-ジオン

ピリミジン-2, 4-ジオンの代わりにキナゾリン-2, 4-ジオンを用いて参考例 3 と同様に反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 82%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:

11.63 (1H, s), 8.00 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 2Hz), 7.77 (1H, dt, $J=8\text{Hz}$, 2Hz),
7.52 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.33-7.26 (6H, m), 5.61 (2H, s), 4.62 (2H, s).

参考例 5. 1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチルキナゾリン-2, 4-ジオン

ピリミジン-2, 4-ジオンの代わりにキナゾリン-2, 4-ジオンを、ベンジルオキシメチルクロリドの代わりに 2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリドを用いて参考例 3 と同様に反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 87%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.65 (1H, br.s), 8.23 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 2Hz),
7.72 (1H, dt, $J=8\text{Hz}$, 2Hz), 7.51 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
7.32 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 5.60 (2H, s), 3.74 (2H, t, $J=8\text{Hz}$),
0.97 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), -0.02 (9H, s).

参考例 6. 1-ベンジルオキシメチル-5-メチルピリミジン-2, 4-ジオン

ピリミジン-2, 4-ジオンの代わりに 5-メチルピリミジン-2, 4-ジオンを用いて参考例 3 と同様に反応を行ない、標記の化合物を黄色粉末として得た (収率 98%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

8.78 (1H, br.s), 7.33 (5H, s), 7.11 (1H, s), 5.21 (2H, s),
4.62 (2H, s), 1.19 (3H, s)。

参考例 7. 1-ベンジルオキシメチル-5, 6-ジメチルピリミジン-2, 4-ジオン

ピリミジン-2, 4-ジオンの代わりに5, 6-ジメチルピリミジン-2, 4-ジオンを用いて参考例 3 と同様に反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 78%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:
8.46 (1H, s), 7.38-7.26 (5H, m), 5.44 (2H, s), 4.65 (2H, s),
2.35 (3H, s), 1.94 (3H, s)。

参考例 8. 1-ベンジルオキシメチル-5-フルオロピリミジン-2, 4-ジオン

ピリミジン-2, 4-ジオンの代わりに5-フルオロピリミジン-2, 4-ジオンを用いて、参考例 3 と同様に反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率 87%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃-DMSO-d₆)
δ ppm:
11.60-11.52 (1H, br.s), 7.47 (1H, d, J=6Hz), 7.39-7.27 (5H, m),
5.20 (2H, s), 4.62 (2H, s)。

参考例 9. (±)-α-(4-フェノキシベンゼンスルホニルアミノ)-γ-ブチロラクトン

α-アミノ-γ-ブチロラクトン臭化水素酸塩 7.28 g (40.0 mmol)
をジクロロメタン 80 ml に懸濁し、トリエチルアミン 20.0 ml (143.9
mmol) を添加した。次いで、氷冷攪拌下に、4-フェノキシベンゼンスルホニル
クロリド 11.00 g (40.9 mmol) のジクロロメタン溶液 40 ml を 2

0分間を要して滴下し、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に水と1N塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）に付して標記の化合物8.74gを白色粉末として得た（収率73%）。

^1H -核磁気共鳴スペクトル（270MHz, CDCl_3 ） δ ppm:

7.88-7.82 (2H, m), 7.46-7.39 (2H, m), 7.26-7.21 (1H, m),
7.10-7.03 (4H, m), 5.18 (1H, br.d, $J=3\text{Hz}$), 4.45 (1H, t, $J=9\text{Hz}$),
4.21 (1H, ddd, $J=12\text{Hz}$, 9Hz, 6Hz), 3.93 (1H, ddd, $J=12\text{Hz}$, 8Hz, 3Hz),
2.80-2.70 (1H, m), 2.37-2.22 (1H, m)。

参考例10. 1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチルチエノ[3, 2-d]ピリミジン-2, 4-ジオン

ピリミジン-2, 4-ジオンの代わりにチエノ[3, 2-d]ピリミジン-2, 4-ジオンを、ベンジルオキシメチルクロリドの代わりに2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリドを用いて参考例3と同様に反応を行ない、標記の化合物を淡黄色粉末として得た（収率87%）。

^1H -核磁気共鳴スペクトル（270MHz, CDCl_3 ） δ ppm:

8.62 (1H, br.s), 7.78 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=6\text{Hz}$),
5.46 (2H, s), 3.67 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 0.93 (2H, t, $J=8\text{Hz}$),
-0.02 (9H, s)。

参考例11. 7-メチル-3-(2-トリメチルシリル)エトキシメチルキサンチン

ピリミジン-2, 4-ジオンの代わりに7-メチルキサンチンを、ベンジルオキシメチルクロリドの代わりに2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリドを用いて参考例3と同様に反応を行ない、標記の化合物を淡黄色粉末として得た（収率69%）。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.09 (1H, br.s), 7.55 (1H, s), 5.51 (2H, s), 3.97 (3H, s),
3.75-3.69 (2H, m), 1.01-0.95 (2H, m), -0.02 (9H, s)。

参考例 12. 1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチルプテリジン-2,4-ジオン

ピリミジン-2,4-ジオンの代わりにプテリジン-2,4-ジオンを、ベンジルオキシメチルクロリドの代わりに2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリドを用いて参考例3と同様に反応を行ない、標記の化合物を黄色粉末として得た (収率53%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

9.01 (1H, br.s), 8.71 (1H, d, J=2Hz), 8.66 (1H, d, J=2Hz),
5.77 (2H, s), 3.80-3.74 (2H, m), 1.02-0.96 (2H, m), 0.01 (9H, s)。

参考例 13. 6-メチル-1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチルピリミジン-2,4-ジオン

ピリミジン-2,4-ジオンの代わりに6-メチルピリミジン-2,4-ジオンを、ベンジルオキシメチルクロリドの代わりに2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリドを用いて参考例3と同様に反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率56%)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.70 (1H, br.s), 5.58 (1H, s), 5.28 (2H, s), 3.68-3.62 (2H, m),
2.34 (3H, s), 0.96-0.87 (2H, m), -0.01 (9H, s)。

参考例 14. 5-トリフルオロメチル-1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチルピリミジン-2,4-ジオン

ピリミジン-2,4-ジオンの代わりに5-トリフルオロメチルピリミジン-2,4-ジオンを、ベンジルオキシメチルクロリドの代わりに2-(トリメチルシリル)

エトキシメチルクロリドを用いて参考例3と同様に反応を行ない、標記の化合物を白色粉末として得た (収率76%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ ppm:
8.48 (1H, br.s), 7.81 (1H, s), 5.17 (2H, s), 3.66-3.60 (2H, m),
0.98-0.92 (2H, m), -0.03 (9H, s)。

参考例15. 1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-2,4-ジオン

ピリミジン-2,4-ジオンの代わりに6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-2,4-ジオンを、ベンジルオキシメチルクロリドの代わりに2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリドを用いて参考例3と同様に反応を行ない、標記の化合物を淡黄色粉末として得た (収率71%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270MHz, CDCl_3) δ ppm:
8.38 (1H, br.s), 5.17 (2H, s), 3.67-3.60 (2H, m), 2.97-2.91 (2H, m),
2.76-2.69 (2H, m), 2.18-2.07 (2H, m), 0.96-0.89 (2H, m), 0.01(9H,s)。

参考例16. 6,7-ジメトキシ-1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチルキナゾリン-2,4-ジオン

ピリミジン-2,4-ジオンの代わりに6,7-ジメトキシキナゾリン-2,4-ジオンを、ベンジルオキシメチルクロリドの代わりに2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリドを用いて、参考例3と同様に反応を行い、標記の化合物を白色粉末として得た (収率93%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:
11.52 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.03 (1H, s), 5.62 (2H, s),
4.00 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.73 (2H, t, $J=8\text{Hz}$),
0.98 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 0.04 (9H, s)。

参考例17. 6-クロロ-1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチルピリミ

ジン-2, 4-ジオン

ピリミジン-2, 4-ジオンの代わりに、6-クロロピリミジン-2, 4-ジオンを、ベンジルオキシメチルクロリドの代わりに、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリドを用いて参考例3と同様に反応を行い、標記の化合物を白色粉末として得た(収率71%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm :
9.10 (1H, br.s), 5.93 (1H, s), 5.45 (2H, s), 3.68 (2H, t, $J=8\text{Hz}$),
0.96 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 0.01 (9H, s)。

参考例18. 6-トリフルオロメチル-1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチルピリミジン-2, 4-ジオン

ピリミジン-2, 4-ジオンの代わりに、6-トリフルオロメチルピリミジン-2, 4-ジオンを、ベンジルオキシメチルクロリドの代わりに、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリドを用いて参考例3と同様に反応を行い、標記の化合物を無色油状物として得た(収率48%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm :
8.84 (1H, br.s), 6.24 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 5.32 (2H, s),
3.73-3.68 (2H, m), 0.97-0.90 (2H, m), 0.01 (9H, s)。

参考例19. 6-フェニル-1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチルピリミジン-2, 4-ジオン

参考例5に準じて標記化合物を合成した。

白色粉末

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm :
8.28 (1H, br.s), 7.55-7.45 (5H, m), 5.66 (1H, d, $J=2\text{Hz}$),
5.00 (2H, s), 3.61-3.55 (2H, m), 0.94-0.87 (2H, m), -0.01 (9H, s)。

参考例20. 6-エチル-1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチルピリミ

ジシニ-2, 4-ジオン

参考例5に準じて標記化合物を合成した。

白色粉末

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.80-8.74 (1H, br.s), 5.60 (1H, s), 5.29 (2H, s), 3.64 (2H, t, J=8Hz),
2.67 (2H, q, J=7Hz), 1.22 (3H, t, J=7Hz), 0.90 (2H, t, J=8Hz), 0.01 (9H, s)。

参考例21. 5-メチル-1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチルチエノ
[2, 3-d]ピリミジニ-2, 4-ジオン

参考例5に準じて標記化合物を合成した。

白色粉末

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.46 (1H, br.s), 6.54 (1H, d, J=1Hz), 5.43 (2H, s), 3.71-3.65 (2H, m),
2.51 (3H, d, J=1Hz), 1.00-0.94 (2H, m), 0.01 (9H, s)。

参考例22. 1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチルピリド[2, 3-d]
ピリミジニ-2, 4-ジオン

参考例5に準じて標記化合物を合成した。

白色粉末

¹H-核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

8.96 (1H, br.s), 8.73 (1H, dd, J=5Hz, 2Hz), 8.47 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz),
7.37 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 5.80 (2H, s), 3.81-3.74 (2H, m),
1.03-0.96 (2H, m), -0.02 (9H, s)。

参考例23. 1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチルチエノ[3, 4-d]
ピリミジニ-2, 4-ジオン

参考例5に準じて標記化合物を合成した。

白色粉末

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm :
8.30 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 8.10 (1H, br.s), 6.96 (1H, d, $J=3\text{Hz}$),
5.46 (2H, s), 3.72-3.65 (2H, m), 1.01-0.94 (2H, m), -0.02 (9H, s)。

参考例 24. 7-メチル-1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチルチエノ
[3, 2-d]ピリミジン-2, 4-ジオン

参考例 5 に準じて標記化合物を合成した。

白色粉末

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm :
8.71 (1H, br.s), 7.42 (1H, s), 5.62 (2H, br.s), 3.79-3.73 (3H, m),
2.60 (3H, s), 1.01-0.95 (2H, m), -0.02 (9H, s)。

参考例 25. 5-フルオロ-6-メチル-1-(2-トリメチルシリル)エトキ
シメチルピリミジン-2, 4-ジオン

参考例 5 に準じて標記化合物を合成した。

白色粉末

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm :
8.34-8.21 (1H, br.s), 5.29 (2H, s), 3.66 (2H, t), 2.38 (3H, d, $J=4\text{Hz}$),
0.94 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 0.01 (9H, s)。

参考例 26. 5-クロロ-1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチルピリミ
ジン-2, 4-ジオン

参考例 5 に準じて標記化合物を合成した。

白色粉末

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm :
8.48 (1H, br.s), 7.54 (1H, s), 5.14 (2H, s), 3.67-3.60 (2H, m),
0.99-0.92 (2H, m), 0.03 (9H, s)。

参考例 27. 6-アセチル-1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチルピリミジン-2, 4-ジオン

参考例 5 に準じて標記化合物を合成した。

白色粉末

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm :
8.49 (1H, br.s), 5.90 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 5.35 (2H, s), 3.53-3.47 (2H, m),
2.51 (3H, s), 0.91-0.85 (2H, m), 0.00 (9H, s)。

参考例 28. 6-エトキシカルボニル-1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチルピリミジン-2, 4-ジオン

参考例 5 に準じて標記化合物を合成した。

無色油状物

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm :
8.72 (1H, br.s), 6.11 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 5.52 (2H, s), 4.39 (2H, q, $J=7\text{Hz}$),
3.55-3.48 (2H, m), 1.38 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.91-0.85 (2H, m), -0.01 (9H, s)。

参考例 29. 1-メチル-6-トリフルオロメチルピリミジン-2, 4-ジオン

ピリミジン-2, 4-ジオン 158 mg (0.88 mmol) を無水テトラヒドロフラン 1 ml に溶解し、氷冷下にカリウム t -ブトキシド 99 mg (0.88 mmol) の無水テトラヒドロフラン懸濁液 2 ml に滴下して室温で 1 時間攪拌した。氷冷下にトリフルオロメタンスルホン酸メチル 100 μ l (0.88 mmol) を滴下して同温度で 12 時間攪拌した。反応液を 1 N 塩酸水溶液中に於て酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 8 : 2) に付して標記の化合物 105 mg を白色粉末として得た (収率 62%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm :
8.58 (1H, br.s), 6.21 (1H, br.s), 3.50 (3H, q, $J=1\text{Hz}$)。

参考例 30. (±)-2-(1, 1-ジメチル-2-フタルイミドエチル) グリシン ベンジルエステル塩酸塩

D L-パントラクトン 2.61 g (20.1 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド 40 ml に溶解しフタルイミドカリウム 3.71 g (21.1 mmol) を加えて 150℃ で 16 時間攪拌した。室温に冷却後ベンジルブロミド 2.6 ml (21.9 mmol) と炭酸カリウム 3.0 g (21.6 mmol) を加えて 2 時間攪拌してから水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) に付して (±)-2-ヒドロキシ-3, 3-ジメチル-4-フタルイミドブタン酸 ベンジルエステル 3.27 g を無色油状物として得た (収率 42%)。

次いで、このもの 2.00 g (5.44 mmol) をジクロロメタン 7.5 ml に溶解し、ピリジン 554 μ l (6.85 mmol) を加え、-78℃ に冷却してからトリフルオロメタンスルホン酸無水物 962 μ l (5.72 mmol) を加えて -78℃ で 20 分間、更に室温で 1 時間攪拌した。

反応液を減圧濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加えて不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣を N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、アジ化ナトリウム 707 mg (10.9 mmol) を加えて 50℃ で 4 時間攪拌し水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮して、(±)-2-アジド-3, 3-ジメチル-4-フタルイミドブタン酸 ベンジルエステルを淡黄色油状物として得た (精製することなく次の工程に使用した)。

¹H-核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm :
7.89-7.85 (2H, m), 7.78-7.73 (2H, m), 7.41-7.33 (5H, m), 5.25 (2H, s),
4.00 (1H, s), 3.81 (1H, d, J=15Hz), 3.65 (1H, d, J=15Hz), 1.07 (3H, s),
0.97 (3H, s)。

得られたアジド体 (全量) をメタノール 22 ml に溶解し、4 N 塩酸-ジオキサン溶液 1.63 ml (6.53 mmol) を加え、酸化白金 38 mg (0.17 mmol) を添加して水素雰囲気下に室温で 10 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾

液を減圧濃縮して標記の化合物 620 mg を白色粉末として得た (収率 28%)。

マスペクトル (EI) m/z : 366 [M^+]。

参考例 31. (±)-α-[N-シクロプロピル-N-(4-フェノキシベンゼン
スルホニル) アミノ]-γ-ブチロラクトン

シクロプロピルアミン 5.50 ml (80.0 mmol) と (±)-α-ブromo-γ-ブチロラクトン 3.32 ml (42.0 mmol) をアセトニトリル 80 ml に溶解し、炭酸カリウム 18.24 g (132.0 mmol) を加えて室温で 8 時間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) に付して (±)-α-シクロプロピルアミノ-γ-ブチロラクトン 4.10 g を黄色油状物として得た (収率 73%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm :
4.41 (1H, dd, $J=16\text{Hz}$, 10Hz), 4.27-4.18 (1H, m), 3.69 (1H, t, $J=9\text{Hz}$),
2.60-2.52 (1H, m), 2.29-2.24 (1H, m), 0.51-0.46 (2H, m),
0.44-0.36 (2H, m)。

次いでこのもの 4.10 g (29.0 mmol) をジクロロメタン 60 ml に溶解し、氷冷下 4-フェノキシベンゼンスルホニルクロリド 9.35 g (34.8 mmol) とトリエチルアミン 5.04 ml (36.3 mmol) を加えて室温で 60 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) に付して標記の化合物 8.54 g を白色粉末として得た (収率 79%)。

^1H -核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm :
7.97 (2H, dt, $J=9\text{Hz}$, 3Hz), 7.41 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.25 (1H, t, $J=8\text{Hz}$),
7.09 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.05 (2H, dt, $J=9\text{Hz}$, 3Hz),
4.80 (1H, dd, $J=13\text{Hz}$, 11Hz), 4.52 (1H, t, $J=9\text{Hz}$),
4.29 (1H, dd, $J=16\text{Hz}$, 9Hz), 2.78-2.67 (1H, m),

2.58-2.51 (1H, m), 2.48-2.41 (1H, m), 0.83-0.76 (1H, m),
0.74-0.69 (2H, m), 0.69-0.62 (1H, m)。

[製剤例]

製剤例 1. 散剤

実施例 72 の化合物 5 g、乳糖 895 g および トウモロコシデンプン 100 g をブレンダーで混合することにより、散剤をえることができる。

製剤例 2. 顆粒剤

実施例 72 の化合物 5 g、乳糖 865 g および 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 100 g を混合した後、10% ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 300 g を加えて練合する。これを押し出し造粒機を用いて造粒し、乾燥すると顆粒剤が得られる。

製剤例 3. 錠剤

実施例 72 の化合物 5 g、乳糖 90 g、トウモロコシデンプン 34 g、結晶セルロース 20 g および ステアリン酸マグネシウム 1 g をブレンダーで混合した後、錠剤機で打錠することにより、錠剤が得られる。

[試験例]

試験例 1. MMP-13 阻害試験 (in vitro)

MMP-13 は軟骨細胞や軟骨肉腫細胞に存在し、その前駆体 (proMMP-13) のアミノ酸配列に対応する DNA 配列は、フレイジェらにより報告されている (Freije, J.M.P, et al., J.Biol.Chem., vol.269, 16766-16773, 1994 年)。したがって、軟骨細胞又は軟骨肉腫細胞から、常法に準じて、proMMP-13 の cDNA を取得し、これを通常使用されるベクターに組み込み、次いで、このベクターを適当な細胞に形質導入し、proMMP-13 を発現させることができる。

MMP-13 阻害試験は、例えば、上記のようにして得られる組み替え proM

MP-13を、酢酸 p-アミノフェニル水銀 (I I) (p-aminophenyl-mercuric acetate: APMA) などで処理して活性型MMP-13に変換し、これを酵素として用い、蛍光基質を用いて、被験化合物の存在下又は非存在下における、proMMP-13活性を測定することにより行うことができる。

(1) 組換え proMMP-13 の発現

滝川らにより確立された軟骨肉腫細胞株である human condrosarcoma HCS-2/8 (Jpn.J.Cancer.Res., vol.85., 364-371 頁, 1994 年) より、常法に従い mRNA を単離し、逆転写-複製連鎖反応 (reversetranscription-polymerase chain reaction, RT-PCR) 法を用いて proMMP-13 の cDNA を取得した。プライマーには制限酵素切断部位 sac I 又は Kpn I (アンダーラインで示す部分) を含む

5'-gctgagctcatgccatccaggggtcctggctgcc-3' (配列表の配列番号 1)

5'-cgaggtaccattaccccaaatgctcttcagga-3' (配列表の配列番号 2)

を用いた。増幅した cDNA を発現ベクター pcDL-SR α 296 (国立予防衛生研究所、武部豊博士より供与) へ、制限酵素切断部位 sac I 及び Kpn I (宝酒造株式会社製) の部位で連結を行って組み込んだ (得られたベクターを「pSR α -proMMP-13」という)。同時に、増幅した cDNA を pUC19 (宝酒造株式会社製) へも組み込み、増幅した cDNA のヌクレオチド配列が、報告されている配列

(Freije, J.M.P, et al., J.Biol.Chem., vol.269, 16766-16773, 1994 年) と同一であることを確認した。pSR α -proMMP-13 を、10% ウシ胎児血清を添加したダルベッコ変法イーグル培地 (Dulbecco's Modified Eagle Medium; DMEM) 培地で生育させた COS-1 細胞にエレクトロポレーション法 (Current Protocols in Molecular Biology, 9.3.1, CURRENT PROTOCOLS) により遺伝子導入を行った。

12 時間後に、ウシ胎児血清を含まない DMEM 培地へ培地交換し、48 時間培養を行い、proMMP-13 を発現させ、その培養上清を proMMP-13 画分として用いた。

(2) MMP-13 活性の測定

(1) で得た proMMP画分を 1 mM APMA (シグマ社製) で、37℃、1 時間処理を行い、活性型 MMP-13 に変換してこれを酵素液として用いた。また、基質として、7-methoxycoumarin-4-yl(MOCAC)-Pro-Leu-Gly-Leu-2,4-dinitrophenyl(DPa)-Ala-Arg-NH₂ (ペプチド社製) を用いた。

この酵素液及び基質 (20 μM) を、0.15 M 塩化ナトリウム、10 mM 塩化カルシウム、0.05 % Brij 35 及び 0.02 % アジ化ナトリウムを含む 50 mM トリス-塩酸緩衝液 (pH 7.5) に添加し、最終液量を 0.1 ml として、37℃で、1 時間反応させた。3 % 酢酸を 0.1 ml 加えて反応を停止させ、蛍光光度計 (Labsystems Fluoroskan II) にて、励起光 330 nm、発光光 390 nm で測定し、酵素活性を求めた。

被験化合物の存在下及び非存在下の酵素活性より阻害率を求め、50 % 抑制濃度 (IC₅₀) を算出した。

表 10

試験化合物	IC ₅₀ (nM)
実施例 42 の化合物	0.47
実施例 139 の化合物	0.43
実施例 140 の化合物	0.32

上記表 10 に示した通り、本発明の化合物は優れた MMP-13 阻害活性を示した。

試験例 2. アグリカナーゼ阻害試験 (in vitro)

アグリカナーゼ阻害試験は、例えば、永瀬らの方法 (H.Nagase and J.F.Woessner, Analytical Biochemistry, vol.107, 385-392, 1980) に準じて、被験化合物の存在下若しくは非存在下に、アグリカナーゼ活性を測定することにより行うことができる。

アグリカナーゼ活性の測定に用いられる酵素は、例えば、ほ乳類の軟骨組織その

もの又はその培養液から抽出することができる。抽出は、各種のクロマトグラフィーなどを組み合わせて行われ、精製過程におけるアグリカナーゼの活性は、溶出画分に基質（アグリカン）を加え、基質が切断されるかを試験することにより検出される。基質が切断されているか否かは、反応液について、アグリカナーゼ（酵素）がアグリカン（基質）を切断することにより生じるエピトープ、CNLeNIEGEに結合する抗体を用いた、イムノプロットを行うことにより知ることができる。尚、CNLeNIEGEに結合する抗体は、例えば、サンディーらの方法（J.D.Sandy et al., Journal of Biological Chemistry, vol.270, 2550-2556, 1995）に準じて調製することができる。

（１）アグリカナーゼの調製

牛鼻中隔軟骨を、DMEM [20 mM N-2-ヒドロキシエチルピペラジーン-N'-2-エタンスルホン酸 (N-2-hydroxyethylpiperazine-N'-2-ethane sulfonic acid; HEPES)、0.005% ウシ血清アルブミン (bovine serum albumin; BSA)、5 μ g/ml インスリントランスフェリンセレンナイト培地添加物 (insulin-transferrin sodium selenite media supplement)、1% ペニシリン及び1% ストレプトマイシンを含む) 中、1 μ M レチノイン酸存在下に、37℃で、一日一回培地を交換しながら7日間培養した。3日目から7日目に回収した培養液を、クロマトグラフィー [担体: Q-セファロース (ファルマシア社製)、移動相: 5 mM 塩化カルシウムを含有する20 mM トリス-塩酸緩衝液 (pH 7.2)] に付し、通過した画分を採集した。これをクロマトグラフィー [担体: Zn-キレートセファロース (ファルマシア社製)、移動相: 5 mM 塩化カルシウム及び0.5 M 塩化ナトリウムを含有するトリス-塩酸緩衝液 (pH 7.2)] に付し、次いで、移動相としてイミダゾールを用いて溶出した。得られた溶出画分のうちアグリカナーゼ活性が確認された画分を採集した。更に、これをクロマトグラフィー [担体: LCA-アガロース (ホーネンコーポレーション製)、移動相: 5 mM 塩化カルシウム及び0.25 M 塩化ナトリウムを含有する20 mM 2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸水溶液 (pH 6.5)] に付し、次いで、移動相として2-メチルマンノピラノシドを用いて溶出した。得られた溶出

画分のうちアグリカナゼ活性が確認された画分を採集し、これをアグリカナゼ活性の測定において酵素液として用いた。

これとは別に、サンディーらの方法 (J.D.Sandy et al., Journal of Biological Chemistry, vol.270, 2550-2556 頁, 1995 年) に準じて、CNLeNIEGE に結合する抗体を調製し、これを、上記アグリカナゼの精製過程におけるアグリカナゼ活性を検出するためのイムノブロットにおいて用いた。イムノブロットは常法にしたがって行った。

(2) アグリカナゼ活性の測定

活性測定は、永瀬らの、ポリアクリルアミド片 (polyacrylamide particle) を用いたプロテアーゼの活性測定法 (H.Nagase and J.F.Woessner, Analytical Biochemistry, vol.107, 385-392, 1980) を一部改変して用いた。

基質となるアグリカンは、牛鼻中隔軟骨より塩化セシウム沈降平衡遠心法 (新生化学実験講座 3 糖質 I I、4-7 頁、東京化学同人、1991 年) にしたがって、分離した。このアグリカンを用いて、永瀬らの方法 (H.Nagase and J.F.Woessner, Analytical Biochemistry, vol.107, 385-392, 1980) にしたがってアグリカンを含むポリアクリルアミド片を作成した。即ち、まず、アグリカン (乾燥重量 480 mg) を A 液 [0.2% N, N, N', N' -テトラメチルエチレンジアミン (N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine; TEMED) を含む 1M トリス-塩酸緩衝液、pH 8.5) 28 ml に加え、4℃で 1 時間攪拌した。次いでその懸濁液に、8 ml B 液 (10 ml 中、3 g アクリルアミド及び 61 mg ビスアクリルアミドを含む水溶液) 及び 12 ml C 液 (20 ml 中、0.112 g 過硫酸アンモニウムを含む水溶液) を加えて攪拌し、室温で約 1 時間放置した。重合したゲルを細かく刻み、次いで、冷水中でホモジナイズし、ゲルを粒子化した。これを水洗した後、アセトンを用いて脱水し、次いで、風乾してアセトンを蒸発させた。得られた粉末をメッシュ (目開き 420 μ m) に通し、荒い粒子を除いた。

96 ウェルプレートに、(1) で得た酵素液及び被験化合物を分注し、更に、上記アグリカン含有ポリアクリルアミド片の最終濃度が 10 mg/ml となるように

上記アグリカン含有ポリアクリルアミド片を懸濁させた緩衝液 I (5 mM 塩化カルシウム及び 0.25 M 塩化ナトリウムを含有する 50 mM トリス-塩酸緩衝液、pH 7.2) を、反応液が 100 μ l となるように加えた。37℃で 2.5 時間反応を行い、反応液に 20 μ l の 100 mM エチレンジアミン四酢酸を加えて反応を停止した。この反応液を遠心分離 (4℃、2500 rpm、10 分間) して、上清 10 μ l を別の 96 ウェルプレートに取り、190 μ l の 1,9-ジメチルメチレンブルー溶液を加え、直ちに 525 nm における吸光度を測定した。得られた測定値をアグリカナーゼ活性の指標とし、被験化合物の存在下及び非存在下のアグリカナーゼ活性より阻害率を求め、50%抑制濃度 (IC₅₀) を算出した。

表 11

試験化合物	IC ₅₀ (nM)
実施例 6 の化合物	7.0
実施例 18 の化合物	7.6
実施例 42 の化合物	5.4
実施例 72 の化合物	4.9
実施例 141 の化合物	2.9
実施例 139 の化合物	3.7
実施例 140 の化合物	2.2

上記表 11 に示した通り、本発明の化合物は、優れたアグリカナーゼ阻害作用を示した。

試験例 3. 軟骨組織分解抑制試験 (in vitro)

軟骨組織分解抑制試験は、軟骨組織の主要構成成分であるプロテオグリカン及びコラーゲンの分解を抑制する作用を調べることにより行われ、試験に用いる軟骨組織は、例えば、エリスらの方法 (Ellis, A.J. et al, BBRC, 201, 94 頁, 1994 年) に

準じて調製することができる。

プロテオグリカンの分解量は、プロテオグリカンが分解されて生成するグリコサミノグリカンの量を測定することにより知ることができ、コラーゲンの分解量は、コラーゲンが分解されて生成するヒドロキシプロリンの量を測定することにより知ることができる。

(1) 軟骨組織の調製

エリスらの方法 (Ellis, A.J. et al, BBRC, 201, 94 頁, 1994 年) に準じてウシ鼻中隔軟骨を採取し、次いで、これを、氷冷した $5.00 \mu\text{g}/\text{ml}$ ゲンタマイシン及び $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ クロロマイセチンを含有するライボビッツ L-15 [Leibovitz's L-15、ギブコ (GIBCO BRL) 社製] 培地に浸して結合組織等を取り除き、軟骨のみとした。以降の操作は、クリーンベンチ内で行った。得られた軟骨を 2mm の厚みにスライスし、軟骨片 ($2\text{mm} \times 2\text{mm}$) を調製した。これをハンクス平衡塩 (Hank's Balanced Salt Solution: HBSS) で2回洗浄した後、24ウェルプレート上で培養した。このとき、培地 I [25mM HEPES、 0.05%

BSA、 2mM グルタミン、 $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ ストレプトマイシン、 $100 \text{U}/\text{ml}$ ペニシリン及び $2.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ アンホテリシンを含有するDMEM培地] を $600 \mu\text{l}$ ずつ分注し、各ウェルに3片ずつ軟骨片を加え、 37°C で24時間培養し、これを下記の試験に用いた。

(2) プロテオグリカン分解抑制作用

a) プロテオグリカン分解反応

(1) で得た軟骨片を、 $600 \mu\text{l}$ 培地 I 中、 $1 \mu\text{M}$ レチノイン酸存在下、 37°C で7日間培養した。この時、レチノイン酸の添加と同時に、ジメチルスルホキシド又は被験化合物のジメチルスルホキシド溶液を培地の $1/1000$ 容量加えた。培養終了後、培地を回収し、プロテオグリカン分解量の指標として培地中のグリコサミノグリカンの量を測定した。

b) グリコサミノグリカンの測定

グリコサミノグリカンの測定は、ジメチルメチレンブルー色素結合法により行った。即ち、回収した培地 $10\mu\text{l}$ に $250\mu\text{l}$ の色素試薬（1リットル中、1, 9-ジメチルメチレンブルー 16mg 、グリシン 3.04g 、塩化ナトリウム 2.37g 及び 0.1M 塩化水素 95ml を含有する水溶液、 $\text{pH } 3.0$ ）を加え、直ちに 525nm における吸光度を測定し、プロテオグリカンの量を求めた。このとき標準試料として、ブタ肋骨軟骨（porcine rib cartilage）由来のコンドロイチン硫酸A（シグマ社製、 $5-180\mu\text{g/ml}$ ）を用いた。

被験化合物のプロテオグリカン分解抑制作用は、ジメチルスルホキシド添加群のプロテオグリカン量に対する被験化合物添加群のプロテオグリカン量の割合から求めた。

（3）コラーゲン分解抑制作用

a) コラーゲン分解反応

（1）で得た軟骨片を、 $600\mu\text{l}$ 培地I中、 10ng/ml インターロイキン- 1α [IL- 1α 、ゲンザイム（Genzyme）社製] 及び 50ng/ml オンコスタチンM [ゲンザイム（Genzyme）社製] 存在下、 37°C で7日間培養した。このとき、IL- 1α 及びオンコスタチンM添加と同時に、ジメチルスルホキシド又は被験化合物のジメチルスルホキシド溶液を培地の $1/1000$ 容量加えた。培養終了後、培養液を回収し、更に同じ条件下で3回培養を繰り返した（合計で4週間培養した。）。回収した全ての培養液を集め、コラーゲン分解量の指標として培養液中のヒドロキシプロリンの量を測定した。

b) ヒドロキシプロリンの測定

上記（3）-a）で回収した培養液 $100\mu\text{l}$ を丸底ネジ付きの遠心沈殿管に取り、 12N 塩酸 $100\mu\text{l}$ を加え、 105°C で、16時間加水分解 [ヒーティングブロック（Heating block）HF-61、ヤマト科学社製] した。この反応液 $100\mu\text{l}$ をディスポガラスチューブに取り、遠心エバポレー

ターで乾固した。このディスポガラスチューブにイソプロパノール-水 (1 : 1) 混液 500 μ l を加えて乾固物を溶解した。更に、クロラミン-T 試薬 [クロラミン-T (p-トルエンスルホニルクロラミン、シグマ社製) 0.141 g、水 2 ml、メチルセロソルブ 3 ml 及び酢酸-クエン酸緩衝液 (該酢酸-クエン酸緩衝液は、500 ml 中、クエン酸一水和物 7.5 g、氷酢酸 6 ml 及び酢酸ナトリウム三水和物 60 g を含有する水溶液であり、pH 6.0 の緩衝液である。) を混合したもの。] 250 μ l を加えて攪拌し、室温で、20 分間放置した。更に、250 μ l の 3.15 M 過塩素酸を加えて攪拌し、室温で、5 分間放置した後、250 μ l の 20% ジメチルアミノベンズアルデヒド (シグマ社製) メチルセロソルブ溶液を加えて攪拌し、60℃で、20 分間反応させた。次いで、反応液を 5 分間冷やして室温に戻し、200 μ l ずつマイクロプレートに移し、557 nm における吸光度を測定した。

これとは別に、標準直線を作成するために、L-ヒドロキシプロリン (シグマ社製) をイソプロパノール-水 (1 : 1) 混液に溶解し、この溶液 500 μ l をディスポガラスチューブに取った。(この時、チューブ内の L-ヒドロキシプロリンが 0.05 μ g 乃至 2 μ g となるように溶液を調製した。) この溶液に上記クロラミン-T 試薬 250 μ l を加え、以後上記と同様に操作し、557 nm における吸光度を測定して、標準直線を作成した。

被験化合物のコラーゲン分解抑制作用は、ジメチルスルホキシド添加群のヒドロキシプロリン量に対する被験化合物添加群のヒドロキシプロリン量の割合から求めた。

本試験において、本発明の化合物は優れた軟骨組織分解抑制活性を示した。

試験例 4. 経口投与した薬物の MMP-13 阻害試験 (ex vivo)

経口投与したときの吸収性及び血中動態の指標として、薬物を経口投与して一定時間後に採取した血液から蛋白類を除去して得た溶液について、上記 [試験例 1] に準じて MMP-13 阻害試験を行った。

即ち、被験化合物を 0.5% トラガントに懸濁し、その懸濁液を一夜絶食させ

たラット（ウィスター今道：5～6週齢）に5 ml/kg 経口投与した。投与から一定時間（1、2又は4時間）経過後に、尾静脈よりヘパリン存在下に採血した。この血液をエッペンドルフチューブに移し、12,000 rpmで、3分間遠心した。血漿を別のチューブにとり、同量のアセトニトリルを添加して、4℃で10分間静置した。これを、12,000 rpmで、3分間遠心分離し、上清を回収した。この上清を、遠心エバポレーターで濃縮乾固し、これに少量のジメチルスルホキシドを加えて溶解し、得られた溶液の存在下で、前記【試験例1】－（2）に準じて、MMP－13活性を測定した。

薬物を投与していない動物の尾静脈から採取した血液についても上記と同様に操作し、これをコントロールとした。

コントロール群及び薬物投与群のMMP－13活性より、阻害率を計算した。

本試験において、本発明の化合物は優れた経口吸収性及び血中動態を示した。

試験例5. 自然発症変形性関節症（osteoarthritis; OA）抑制試験（in vivo）

本試験は、ベンデールら（Bendele, A.M. and Hulman, J.F., *Arthritis and Rheumatism*, vol.31, 561-563 頁, 1998 年）の方法に準じて行うことができる。

（1）OA自然発症モデルの作成と薬物投与

日本チャールズリバーより購入した6週齢の雄性モルモットを、餌と水を自由摂取させ、1ケージ2匹ずつで飼育した。生後6ヶ月齢になるまで飼育を続け、その時点で、各群の平均体重がほぼ等しくなるように3群（それぞれの群は、6匹のモルモットからなる。）に分けた。

一群は、そのまま安楽死させ、膝関節を摘出し、病理組織試験に供した。残りの2群のうち、片方を薬物投与群とし、他方を対照群とした。対照群には普通のモルモット用固形食を与え、薬物投与群には被験化合物を混ぜたモルモット用固形食を与え、動物が12ヶ月齢に達するまで飼育した。次いで、全ての動物を安楽死させ、膝関節を摘出し、病理組織試験に供した。

（2）病理組織試験

左右の膝関節部は、関節包 (joint capsule) を残して、膝蓋骨の腱を含む柔組織を取り除いた後、10% ホルマリン／リン酸緩衝液 (PBS) に24時間浸し、次いで、サージ・パス脱灰液 (Surgi Path Decalcifier I, Surgi Path Medical Industries 製) を用いて、2週間脱灰した。膝関節部を前後に二分し、更に1乃至2日間脱灰した。

こうして得た関節組織をパラフィンで包埋した後、ヘマトキシリン-エオシン染色用切片 (厚み $6\mu\text{m}$) 及びトルイジン染色用切片 (厚み $8\mu\text{m}$) を作成した。関節部表面の全てを観察できるように $150\mu\text{m}$ 乃至 $200\mu\text{m}$ おきに切片 (6枚) を作成した。各群全例の左右の関節をブラインド試験で病理組織学的に観察し、以下の基準に添って、OA発症スコアをつけた。

脛骨内側顆 (Medial tibial plateau) と大腿骨顆 (femoral condyle) の変化を観察し、病変が認められない場合を0、関節軟骨の表層部に軟骨細胞障害又は減少といった小さな病巣が認められ、マトリックスのトルイジンブルー染色性の低下と表層部の分裂も認められる場合を1、軟骨の中間層の上層にも「1」と同様の病巣が認められる場合を2、病巣が一般的に軟骨表層を覆い、中間層の下層にも広がっている場合を3、明らかな障害 (軟骨細胞及びプロテオグリカンの消失) が深層にまで達しているが、tidemark にまでは達していない場合を4、障害が軟骨全体を覆い、tidemark にまで達する場合を5としてスコアをつけた。

左右両膝関節の合計点を、各群ごとに平均し、薬物投与群のコントロール群に対する抑制率を算出した。

本試験において、本発明の化合物は優れたOA発症抑制作用を示した。

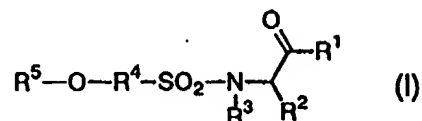
尚、本方法に代えて、コロンボらの方法 [Colombo et al., Arthritis and Rheumatism, Vol.26, No.7 (July 1983), 875-886 頁] に準じて変形性関節症モデル動物を作成し、この動物に本発明の化合物を投与し、菊池寿幸らの方法 [Toshiyuki Kikuchi et al., Osteoarthritis and Cartilage (1996) 4, 99-110 頁] に準じて評価を行うことによっても、変形性関節症抑制作用を評価することができる。

[産業上の利用の可能性]

本発明の化合物は、MMP-13及びアグリカナーゼの両方を強く阻害するので、関節炎（特に、変形性関節症）の予防剤又は治療剤、及び癌（特に、乳癌）の転移、浸潤若しくは増殖を抑制するための医薬として有用である。

請 求 の 範 囲

1. 下記一般式 (I) を有する化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体：



(式中、

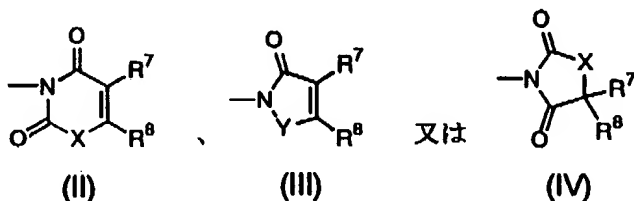
R^1 は、水酸基又はヒドロキシアミノ基を示し、

R^2 は、水素原子、低級アルキル基、置換基群 α から選択される基で置換された低級アルキル基、炭素数 3 乃至 7 個のシクロアルキル基、又は式 $-\text{A}-\text{R}^6$

[式中、

A は、低級アルキレン基又は、酸素原子、 $-\text{S}(\text{O})_m-$ 若しくは $-\text{N}(\text{R}^9)-$ で中断された低級アルキレン基を示し、

R^6 は、下記式 (II)、(III) 又は (IV) を有する基



(式中、

X は、酸素原子、硫黄原子、 $-\text{N}(\text{R}^{10})-$ 又は $-\text{C}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})-$ を示し、

Y は、酸素原子、カルボニル基、 $-\text{S}(\text{O})_n-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})-$ 又は $-\text{C}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})-$ を示し、

R^7 及び R^8 は、同一若しくは異なって、それぞれ、水素原子、低級アルキル基、カルボキシル基、置換基群 α から選択される一つの基、置換基群 α から選択される基で置換された低級アルキル基、置換基群 α から選択される基で置換された低級アルコキシ基、置換基群 α から選択される基で置換された低級アル

キルチオ基、置換基群 α から選択される基で置換された低級アルキルスルフィニル基、又は置換基群 α から選択される基で置換された低級アルキルスルホニル基を示すか、或は、 R^7 及び R^8 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、非芳香性炭化水素環、非芳香性複素環、置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換された非芳香性炭化水素環、置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換された非芳香性複素環、アリール環、ヘテロアリール環、置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されたアリール環、又は置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されたヘテロアリール環を形成していてもよく、

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は、同一若しくは異なって、それぞれ、水素原子若しくは低級アルキル基を示し、更に、 R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、非芳香性炭化水素環、非芳香性複素環、置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換された非芳香性炭化水素環又は置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換された非芳香性複素環を形成していてもよい。

但し、 R^7 及び R^8 が、同一の炭素原子に結合している場合、 R^7 及び R^8 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、アリール環、ヘテロアリール環、置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されたアリール環又は置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されたヘテロアリール環を形成しない。)を示し、

m 及び n は、同一若しくは異なって、それぞれ、0、1又は2を示す。]を有する基を示し、

R^3 は、水素原子、低級アルキル基、炭素数3乃至7個のシクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、置換基群 α から選択される基で置換された低級アルキル基、置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換された炭素数3乃至7個のシクロアルキル基、置換基群 α から選択される基で置換されたアルケニル基、又は置換基群 α から選択される基で置換されたアルキニル基を示し、

R^4 は、アリーレン基、ヘテロアリーレン基、置換基群 α 及び置換基群 β から選

択される基で置換されたアリーレン基、又は置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されたヘテロアリーレン基を示し、

R^5 は、低級アルキル基、置換基群 α から選択される基で置換された低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されたアリール基、又は置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されたヘテロアリール基を示す。

但し、 R^2 が水素原子、低級アルキル基、置換基群 α から選択される基で置換された低級アルキル基又は炭素数3乃至7個のシクロアルキル基である場合、 R^3 は、アルキニル、又は置換基群 α から選択される基で置換されたアルキニル基を示す。]

[置換基群 α]

ハロゲン原子、炭素数3乃至7個のシクロアルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ（低級アルキル）アミノ基、シアノ基、ニトロ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、アリールチオ基、ヘテロアリールチオ基、置換基群 γ から選択される基で置換されたアリール基、置換基群 γ から選択される基で置換されたヘテロアリール基、置換基群 γ から選択される基で置換されたアリールオキシ基、置換基群 γ から選択される基で置換されたヘテロアリールオキシ基、置換基群 γ から選択される基で置換されたアリールチオ基、置換基群 γ から選択される基で置換されたヘテロアリールチオ基。

[置換基群 β]

低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基。

[置換基群 γ]

ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基。

2. 請求の範囲第1項において、

R^1 が、ヒドロキシアミノ基である化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体。

3. 請求の範囲第1項又は請求の範囲第2項において、

R^2 が、炭素数1乃至4個のアルキル基、又は置換基群 α から選択される基で置換された炭素数1乃至4個のアルキル基である化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体。

4. 請求の範囲第1項又は請求の範囲第2項において、

R^2 が、炭素数1乃至4個のアルキル基、又は下記置換基群 α^1 から選択される基で置換された炭素数1乃至4個のアルキル基である化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体。

[置換基群 α^1]

ハロゲン原子、炭素数3乃至7個のシクロアルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ(低級アルキル)アミノ基、シアノ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、アリールチオ基、ヘテロアリールチオ基。

5. 請求の範囲第1項又は請求の範囲第2項において、

R^2 が、炭素数1乃至4個のアルキル基、又は下記置換基群 α^2 から選択される基で置換された炭素数1乃至4個のアルキル基である化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体。

[置換基群 α^2]

低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、アリールチオ基、ヘテロアリールチオ基。

6. 請求の範囲第1項又は請求の範囲第2項において、

R^2 が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-メトキシエチル、2-メチルチオフェニル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、ベンジル、2-フェニルエチル、ベンジルオキシメチル、ベンジルチオメチル又は2-チエニルチオメチルである化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体。

7. 請求の範囲第1項乃至第6項から選択されるいずれか一項において、

Aが、炭素数1乃至4個のアルキレン基又は、酸素原子若しくは $-S(O)_m-$ で中断された低級アルキレン基である化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体。

8. 請求の範囲第1項乃至第6項から選択されるいずれか一項において、

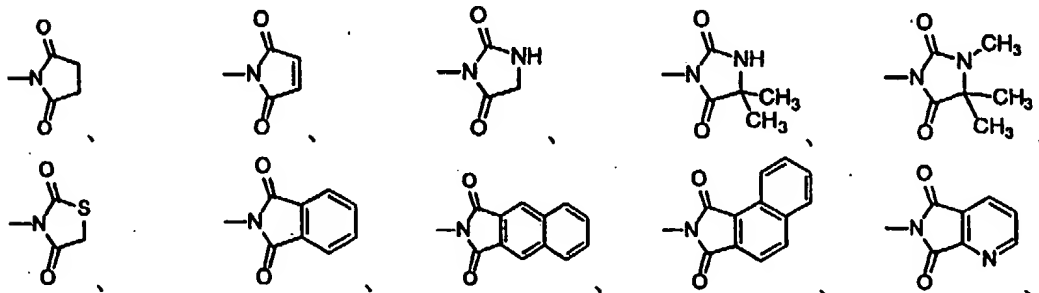
Aが、メチレン、エチレン、1, 1-ジメチルエチレン、トリメチレン、テトラメチレン、 $-CH_2O(CH_2)_3-$ 又は $-CH_2S(CH_2)_3-$ である化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体。

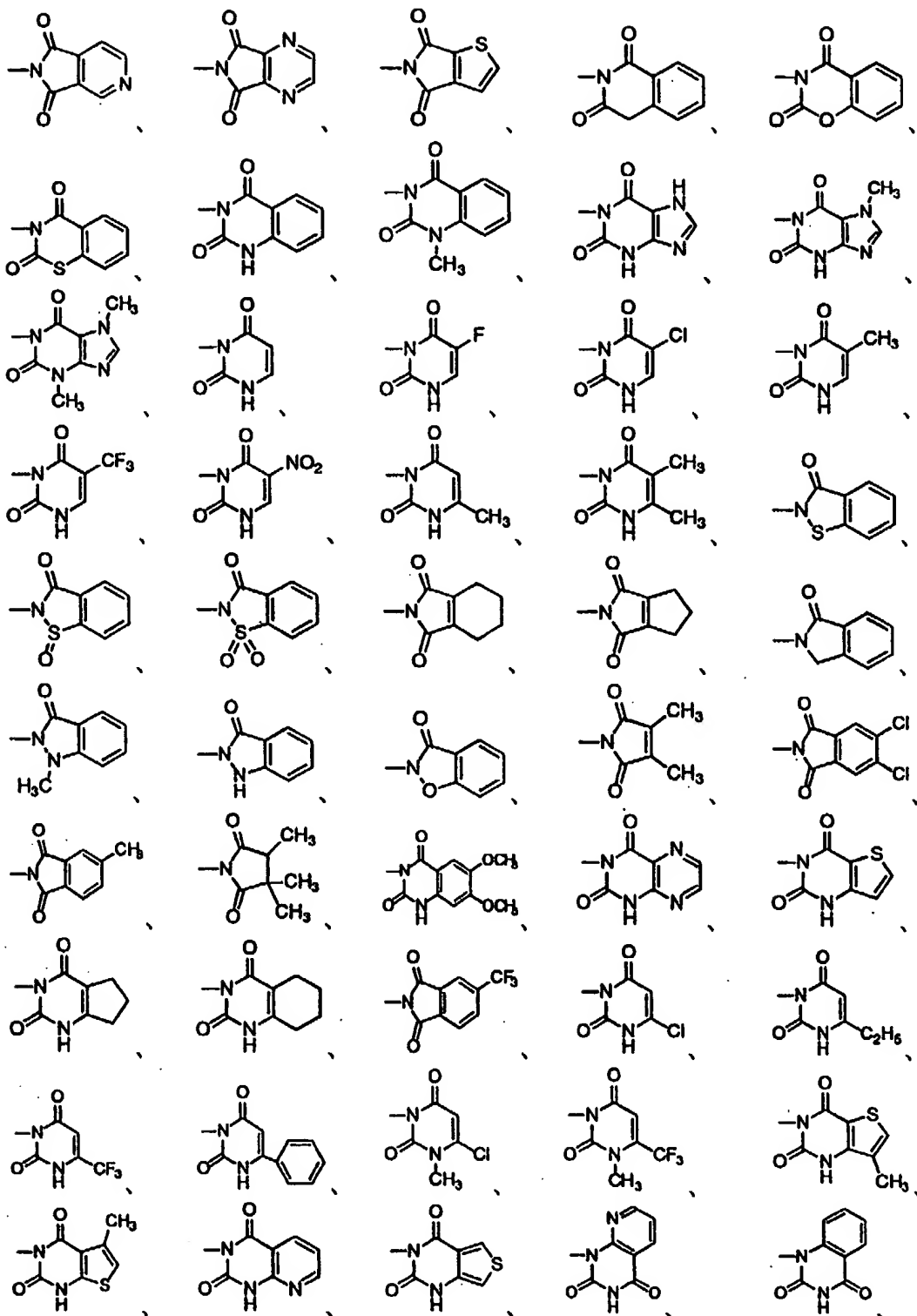
9. 請求の範囲第1項乃至第6項から選択されるいずれか一項において、

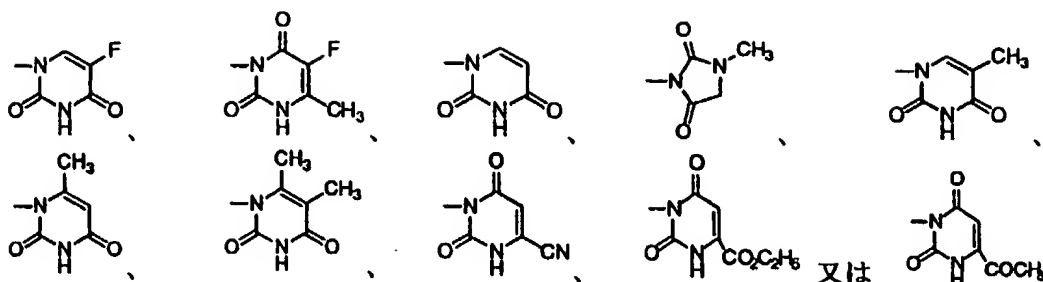
Aが、メチレン、エチレン又はトリメチレンである化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体。

10. 請求の範囲第1項乃至第9項から選択されるいずれか一項において、

R^6 が、







である化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体。

11. 請求の範囲第1項乃至第10項から選択されるいずれか一項において、

R^8 が、水素原子、低級アルキル基、炭素数3乃至7個のシクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基で置換された低級アルキル基、ヘテロアリール基で置換された低級アルキル基、アリール基で置換されたアルケニル基、ヘテロアリール基で置換されたアルケニル基、アリール基で置換されたアルキニル基又はヘテロアリール基で置換されたアルキニル基（ここに、「アリール基」及び「ヘテロアリール基」は、無置換であるか、下記置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換された基を示す。）である化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体。

〔置換基群 α 〕

ハロゲン原子、炭素数3乃至7個のシクロアルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルコキシ基、低級アルカノイル基、低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ（低級アルキル）アミノ基、シアノ基、ニトロ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、アリールチオ基、ヘテロアリールチオ基、置換基群 γ から選択される基で置換されたアリール基、置換基群 γ から選択される基で置換されたヘテロアリール基、置換基群 γ から選択される基で置換されたアリールオキシ基、置換基群 γ から選択される基で置換されたヘテロアリールオキシ基、置換基群 γ から選択される基で置換されたアリールチオ基、置換基群 γ から選択される基で置換されたヘテロアリールチオ基。

〔置換基群 β 〕

低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基。

[置換基群 γ]

ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ハロゲン低級アルキルチオ基、ニトロ基、シアノ基。

12. 請求の範囲第11項において、

R^3 が、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数3乃至7個のシクロアルキル基、炭素数3乃至6個のアルケニル基、炭素数3乃至6個のアルキニル基、アリール基で置換された炭素数1乃至3個のアルキル基、ヘテロアリール基で置換された炭素数1乃至3個のアルキル基、アリール基で置換された炭素数3個のアルケニル基、ヘテロアリール基で置換された炭素数3個のアルケニル基、アリール基で置換された炭素数3個のアルキニル基又はヘテロアリール基で置換された炭素数3個のアルキニル基である化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体。

13. 請求の範囲第12項において、

R^3 が、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、アリル、2-ブテニル、プロパルギル、2-ブチニル、ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、3-(4-クロロフェニル)プロピル、3-フェニルプロパルギル又は3-(4-クロロフェニル)プロパルギルである化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体。

14. 請求の範囲第1項乃至第13項から選択されるいずれか一項において、

R^4 が、フェニレン、ナフチレン又はチエニレンである化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体。

15. 請求の範囲第1項乃至第13項から選択されるいずれか一項において、

R⁴ が、p-フェニレンである化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体。

16. 請求の範囲第1項乃至第15項から選択されるいずれか一項において、

R⁵ が、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至4個のハロゲノアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されたアリール基、又は置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されたヘテロアリール基である化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体。

17. 請求の範囲第1項乃至第15項から選択されるいずれか一項において、

R⁵ が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフルオロメチル、フェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-チエニル又は3-チエニルである化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体。

18. 請求項1乃至請求項17から選択されるいずれか一項において、

R⁷及びR⁸が、同一若しくは異なって、それぞれ、水素原子、ニトロ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ(低級アルキル)アミノ基、シアノ基、カルボキシル基、ハロゲン原子、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルキル基、低級アルカノイル基、置換基群 α から選択される基で置換された低級アルキル基、置換基群 α から選択される基で置換された低級アルコキシ基、置換基群 α から選択される基で置換された低級アルキルチオ基、置換基群 α から選択される基で置換された低級アルキルスルフィニル基、又は置換基群 α から選択される基で置換された低級アルキルスルホニル基であるか、或は、R⁷及びR⁸が、それらが結合している炭素原子と一緒に、非芳香性炭化水素環、非芳香性複素環、置換基群 α 及び置換

基群 β から選択される基で置換された非芳香性炭化水素環、置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換された非芳香性複素環、アリール環、ヘテロアリール環、置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されたアリール環、又は置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されたヘテロアリール環を形成している化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体。

19. 請求の範囲第1項乃至第17項から選択されるいずれか一項において、

R^7 及び R^8 が、同一若しくは異なって、それぞれ、水素原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、ハロゲン原子、アリール基、ヘテロアリール基、低級アルキル基、低級アルカノイル基、又は置換基群 α から選択される基で置換された低級アルキル基であるか、或は、 R^7 及び R^8 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、非芳香性炭化水素環、非芳香性複素環、置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換された非芳香性炭化水素環、置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換された非芳香性複素環、アリール環、ヘテロアリール環、置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されたアリール環、又は置換基群 α 及び置換基群 β から選択される基で置換されたヘテロアリール環を形成している化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体。

20. 請求の範囲第1項において、下記の化合物から選択される化合物又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体：

- ・(±) -N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホンイル)-2-(2-フタルイミドエチル)グリシンアミド、
- ・(±) -N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホンイル)-2-[2-(チアゾリジン-2, 4-ジオン-3-イル)エチル]グリシンアミド、
- ・(±) -N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホンイル)-2-[2-(キナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル)エチル]グリシンアミド、

- ・(±) - 2 - [2 - (5 - フルオロピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - ヒドロキシ - N α - メチル - N α - (4 - フェノキシベンゼンスルホン) グリシンアミド、
- ・(±) - N - ヒドロキシ - N α - メチル - N α - (4 - フェノキシベンゼンスルホン) - 2 - [2 - (チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] グリシンアミド、
- ・(±) - N - ヒドロキシ - N α - メチル - 2 - [2 - (7 - メチルキサンチン - 1 - イル) エチル] - N α - (4 - フェノキシベンゼンスルホン) グリシンアミド、
- ・(±) - N - ヒドロキシ - N α - メチル - N α - (4 - フェノキシベンゼンスルホン) - 2 - [2 - (プテリジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] グリシンアミド、
- ・(±) - 2 - [2 - (1, 1 - ジオキソ - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 3 - オン - 2 - イル) エチル] - N - ヒドロキシ - N α - メチル - N α - (4 - フェノキシベンゼンスルホン) グリシンアミド、
- ・(±) - N - ヒドロキシ - N α - メチル - 2 - [2 - (6 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N α - (4 - フェノキシベンゼンスルホン) グリシンアミド、
- ・(±) - N - ヒドロキシ - N α - メチル - N α - (4 - フェノキシベンゼンスルホン) - 2 - [2 - (5 - トリフルオロメチルピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] グリシンアミド、
- ・N - ヒドロキシ - N α - メチル - N α - (4 - フェノキシベンゼンスルホン) - 2 (R) - (2 - フタルイミドエチル) グリシンアミド、
- ・(±) - N α - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホン] - N - ヒドロキシ - N α - メチル - 2 - (2 - フタルイミドエチル) グリシンアミド、
- ・(±) - 2 - [2 - (6 - クロロピリミジン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) エチル] - N - ヒドロキシ - N α - メチル - N α - (4 - フェノキシベンゼンスルホン) グリシンアミド、

- ・(±) -N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α - (4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2- [2- (6-トリフルオロメチルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシンアミド、
- ・(±) -N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α - [4- (ピリジン-4-イル) オキシベンゼンスルホニル] -2- [2- (チエノ [3, 2-d] ピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシンアミド、
- ・(±) -2- [2- (6-クロロ-1-メチルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] -N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α - (4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド、
- ・(±) -N α - [4- (4-クロロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] -2- [2- (6-クロロピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] -N-ヒドロキシ-N α -メチルグリシンアミド、
- ・(±) -2- [2- (6-クロロピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] -N α - [4- (4-フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] -N-ヒドロキシ-N α -メチルグリシンアミド、
- ・(±) -N α - [4- (4-クロロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] -N-ヒドロキシ-N α -メチル-2- [2- (6-トリフルオロメチルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシンアミド、
- ・(±) -N α - [4- (4-フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] -N-ヒドロキシ-N α -メチル-2- [2- (6-トリフルオロメチルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシンアミド、
- ・(±) -N α - [4- (3-クロロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] -N-ヒドロキシ-N α -メチル-2- [2- (6-トリフルオロメチルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシンアミド、
- ・(±) -N α - [4- (3-クロロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] -2- [2- (6-クロロピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] -N-ヒドロキシ-N α -メチルグリシンアミド、
- ・(±) -2- [2- (6-クロロピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル]

ル] -N α -エチル-N-ヒドロキシ-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド、

・(±)-2-[2-(6-クロロピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] -N α -[4-(3-フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] -N-ヒドロキシ-N α -メチルグリシンアミド、

・(±)-2-[2-(6-クロロピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] -N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α -[4-(ピリジン-4-イル) オキシベンゼンスルホニル] グリシンアミド、

・(±)-N α -[4-(3-フルオロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] -N-ヒドロキシ-N α -メチル-2-[2-(6-トリフルオロメチルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシンアミド、

・(±)-N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α -[4-(ピリジン-4-イル) オキシベンゼンスルホニル] -2-[2-(6-トリフルオロメチルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシンアミド、

・(±)-N α -エチル-N-ヒドロキシ-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホニル) -2-[2-(6-トリフルオロメチルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシンアミド、

・(±)-N-ヒドロキシ-N α -メチル-2-[2-(1-メチル-6-トリフルオロメチルピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] -N α -(4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド、

・(±)-2-[2-(5-クロロピリミジン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] -N-ヒドロキシ-N α -メチル-N α -(4-フェノキシベンゼンスルホニル) グリシンアミド、

・N α -[4-(3-クロロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] -N-ヒドロキシ-N α -メチル-2-[2-(キナゾリン-2, 4-ジオン-3-イル) エチル] グリシンアミド、

・N α -[4-(3-クロロフェノキシ) ベンゼンスルホニル] -N-ヒドロキシ-N α -メチル-2-[2-(チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2, 4-ジオン

－3－イル) エチル] グリシンアミド、及び

・N α －[4－(3－クロロフェノキシ) ベンゼンスルホニル]－N－ヒドロキシ
－N α －メチル－2－(2－フタルイミドエチル) グリシンアミド。

21. 請求の範囲第1項乃至第20項から選択される一項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体を有効成分として含有する医薬。

22. 関節炎を予防又は治療するための請求の範囲第21項に記載の医薬。

23. 癌の転移、浸潤若しくは増殖を抑制するための請求の範囲第21項に記載の医薬。

24. 請求の範囲第1項乃至第20項から選択される一項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体を投与することからなる関節炎の予防方法若しくは治療方法。

25. 請求の範囲第1項乃至第20項から選択される一項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体を投与することからなる癌の転移、浸潤若しくは増殖を抑制する方法。

26. 関節炎を予防若しくは治療するための医薬を製造するための、請求の範囲第1項乃至第20項から選択される一項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体の使用。

27. 癌の転移、浸潤若しくは増殖を抑制するための医薬を製造するための、請求の範囲第1項乃至第20項から選択される一項に記載の化合物、又はその薬理上許容される塩、エステル若しくはその他の誘導体の使用。

[配列表]

SEQUENCE LISTING

<110> Sankyo Co., Ltd.

<120> Sulfonamide Derivatives

<130> FP-9904

<140>

<141>

<150> JP HEI 10-91819

<151> 1998-04-03

<150> JP HEI 11-53164

<151> 1999-03-01

<160> 2

<170> PatentIn Ver. 2.0

<210> 1

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

2/2

<223> Description of Artificial Sequence: PCR primer to
amplify a cDNA encoding human pro-MMP13

<400> 1

gotgagotoa tgcattcagg ggtcttggt goo

33

<210> 2

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: PCR primer to
amplify a cDNA encoding human pro-MMP13

<400> 2

cgaggtacca ttaccccaaa tgctcttcag ga

32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/01751

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁶ C07C311/29, C07D209/46, 209/48, 209/60, 217/24, 231/56, 233/74,
239/54, 239/96, 261/20, 265/24, 275/06, 279/08, 487/04, 495/04,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁶ C07C311/00, C07D209/00, 217/00, 231/00, 233/00, 239/00, 261/00,
265/00, 275/00, 279/00, 487/00, 495/00, A61K31/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO, 99/06340, A2 (The Procter & Gamble Company), 11 February, 1999 (11. 02. 99) (Family: none)	1-27
P, X	EP, 877019, A1 (Hoechst Aktiengesellschaft), 11 November, 1998 (11. 11. 98) & DE, 19719585, A1 & CA, 2237052, A1	1-27
X	JP, 9-104672, A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 22 April, 1997 (22. 04. 97), Pages 2 to 9 & EP, 757984, A1 & KR, 97010741, A	1-27



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
15 June, 1999 (15. 06. 99)

Date of mailing of the international search report
6 July, 1999 (06. 07. 99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/01751

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/18, 31/40, 31/415, 31/42, 31/425, 31/47, 31/505, 31/54

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/01751

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07C311/29, C07D209/46, 209/48, 209/60, 217/24, 231/56, 233/74, 239/54, 239/96, 261/20, 265/24, 275/06, 279/08, 487/04, 495/04, A61K31/18, 31/40, 31/415, 31/42, 31/425, 31/47, 31/505, 31/54

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07C311/00, C07D209/00, 217/00, 231/00, 233/00, 239/00, 261/00, 265/00, 275/00, 279/00, 487/00, 495/00, A61K31/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	WO, 99/06340, A2 (The Procter & Gamble Company) 11. 2月. 1999 (11. 02. 99) (ファミリーなし)	1-27
P, X	EP, 877019, A1 (Hoechst Aktiengesellschaft) 11. 11月. 1998 (11. 11. 98) & DE, 19719585, A1 & CA, 2237052, A1	1-27
X	JP, 9-104672, A (小野薬品工業株式会社) 22. 4月. 1997 (22. 04. 97) 第2-9頁 & EP, 757984, A1 & KR, 97010741, A	1-27

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15. 06. 99

国際調査報告の発送日

06.07.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

前田 憲彦

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

4H

8318